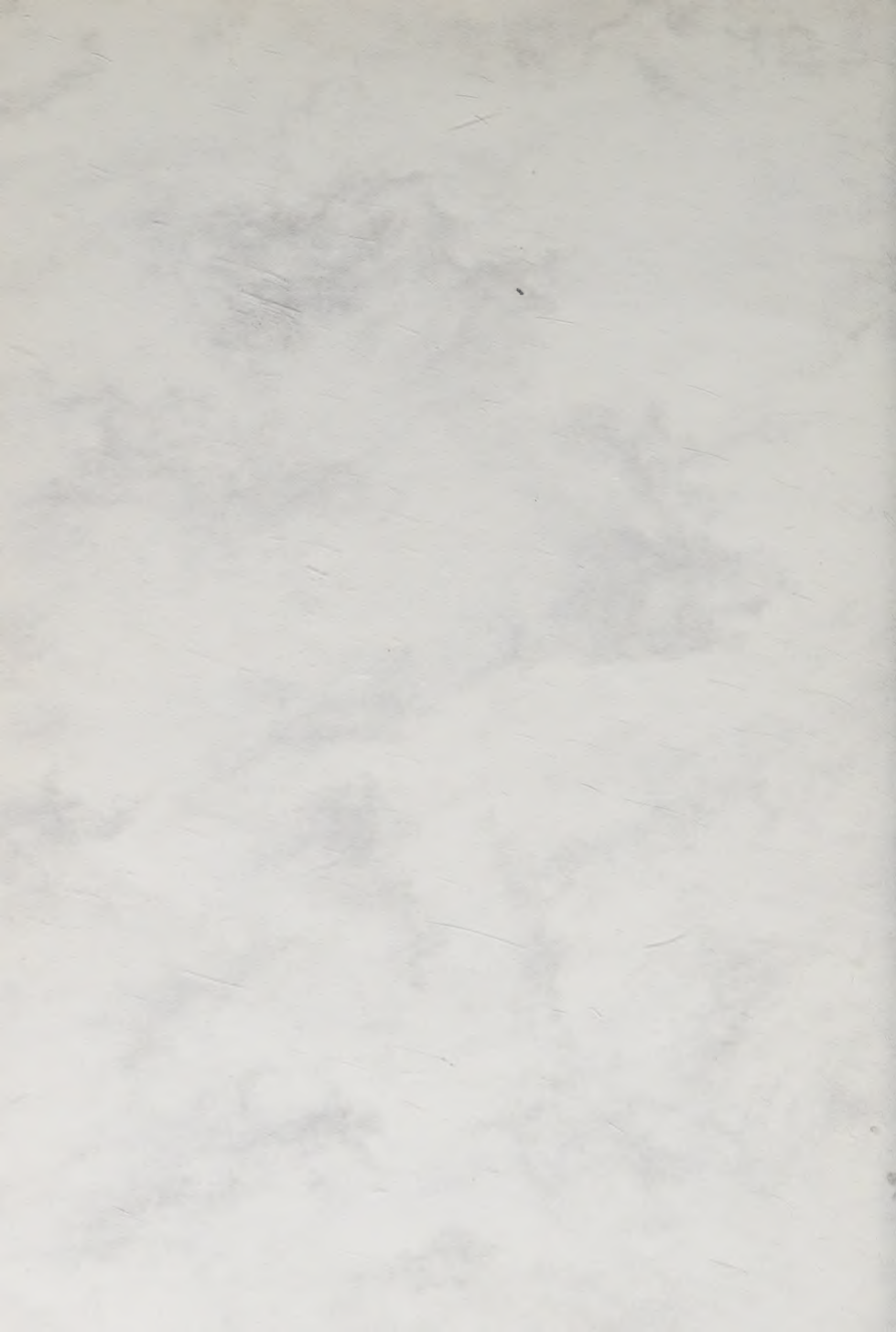


**Über Spaltungen von N, S-Acetalen,
deren Phenylogen und verwandten
Verbindungen mit Acylhalogeniden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
GÜNTER LERCHE
aus Chemnitz in Sachsen

Marburg 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Über Spaltungen von N, S-Acetalen,
deren Phenylogen und verwandten
Verbindungen mit Acylhalogeniden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

GÜNTER LERCHE

aus Chemnitz in Sachsen

Marburg 1966



Als Dissertation angenommen am: 21. 2. 1966

Berichterstatter: Professor Dr. H. Böhme

Mitberichterstatter: Professor Dr. K. Dimroth

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 4. 1966

Meinen Eltern und meiner Frau
gewidmet.

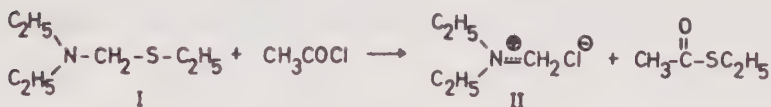
Über Spaltungen von N,S-Acetalen, deren Phenylgen und
verwandten Verbindungen mit Acylhalogeniden

Theoretischer Teil

	Seite
1. Spaltung von N,S-Acetalen	7
2. Spaltung des phenylogen N,S-Acetals	
p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfid	14
3. Umsetzungen α -halogenierter Amine mit Thioäthern	21
4. Spaltung des phenylogen N,S-Acetals	
p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin	29
a) mit Chlorameisensäure-äthylester:	
Isolierung von Anlagerungsverbindungen aus	
Chlorameisensäure-äthylester und tertiären	
Benzylaminen	38
b) mit Benzoylchlorid:	65
Isolierung von quartären Dibenzylammonium-	
chloriden	70
c) mit Acetylchlorid	74
5. Spaltung phenyloger Acetale und Mercaptale	
sowie der gemischten Typen	77
Zusammenfassung	80
Praktischer Teil	81

H.BÖHME und K.HARTKE¹⁾ zeigten, daß bei der Spaltung von Aminalen mit Säurechloriden unter wasserfreien Bedingungen α -halogenierte Amine neben Säureamiden entstehen. Aus N,O-Acetalen¹⁾ wurden Ester als entsprechende Nebenprodukte erhalten. Erwartungsgemäß sollten auch N,S-Acetale mit Säurehalogeniden spaltbar sein und zu α -halogenierten Aminen und Thiolcarbonsäureestern führen.

Ich setzte Diäthylaminomethyl-äthyl-sulfid^{2,3)} (I) mit Acetylchlorid unter wasserfreien Bedingungen um und erhielt tatsächlich Chlormethyl-diäthyl-amin⁴⁾ (II) und Essigsäure-thioäthylester.



Aminale und N,O-Acetale haben sich auch durch Chlorwasserstoff in Äther als spaltbar erwiesen^{5,6)}, wobei die N,O-Acetale neben Alkohol α -halogenierte Amine in einer bis dahin nicht bekannten Reinheit und in hohen Ausbeuten lieferten. In der ersten Reaktionsphase lagert sich dabei Chlorwasserstoff an das N,O-Acetal an und bildet ein

1) Chem.Ber. 93, 1305 (1960)

2) H.BÖHME u. K.HARTKE, Chem.Ber. 96, 604 (1963)

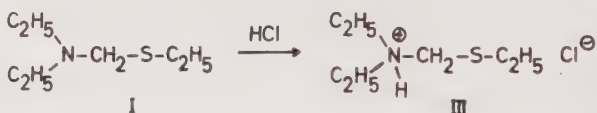
3) C.M.McLeod u. G.M.ROBINSON, J.chem.Soc.[London] 1921, 1470

4) H.BÖHME, E.MUNDLOS u. O.E.HERBOTH, Chem.Ber. 90, 2003 (1957)

5) H.BÖHME u. W.LEHNERS, Dtsch.Bundes-Pat. 1012304 der Farbwerke Hoechst AG v. 28.8.1954 (C. 1957, 8651)

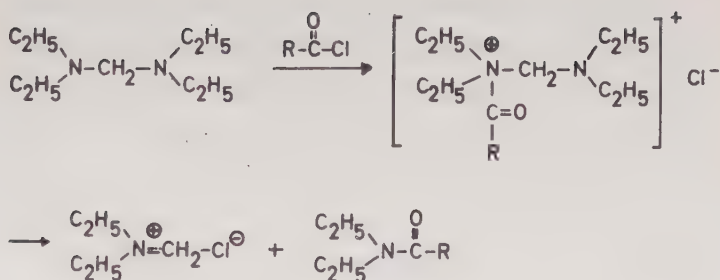
6) H.BÖHME u. H.ELLENBERG, Chem.Ber. 92, 2976 (1959)

Hydrochlorid, das schon früher dargestellt worden ist⁷⁾. Dies zerfällt mit überschüssigem Chlorwasserstoff in α -halogeniertes Amin und Alkohol. Entsprechend versuchte ich, Diäthylaminomethyl-äthyl-sulfid (I) mit überschüssigem Chlorwasserstoff in Äther zu spalten, erhielt jedoch lediglich das Hydrochlorid des Ausgangsproduktes, das sich auch durch Erhitzen nicht spalten ließ. Äthylmercaptomethyl-diäthylamin-hydrochlorid (III) konnte vielmehr an der Ölpumpe bei 60° und 10⁻² Torr unzersetzt sublimiert werden.

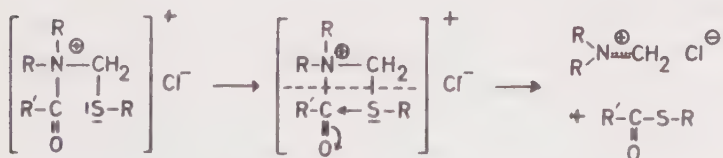


Das unterschiedliche Verhalten der N,S- und N,O-Acetale Acylhalogeniden und Chlorwasserstoff gegenüber wirft die Frage nach dem Reaktionsmechanismus der Spaltung auf. Betrachten wir zunächst die Spaltung eines Amins mit einem Säurechlorid! Die Reaktion dürfte mit der Addition des Acylchlorids an das freie Elektronenpaar des einen Stickstoffmoleküls beginnen, der Zerfall des Adduktes erfolgt spontan unter Gewinn der Resonanzenergie des entstehenden Säureamids¹⁾.

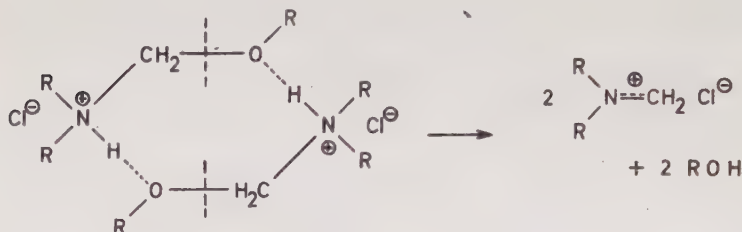
7) H.BÖHME u. N.KREUTZKAMP, S.-B.Ges.Beförd.ges.Naturwiss. Marburg 76, 3 (1953)



Der elektrophile Angriff des Säurechlorids an ein N,O- oder N,S-Acetal sollte ebenfalls am Stickstoff erfolgen, da sein freies Elektronenpaar zweifellos die am stärksten nucleophile Stelle des Moleküls ist. Gleichzeitig mit der Anlagerung des Acylchlorids wird sich das Halogen als Anion ablösen, d. h. es entsteht eine salzartige Anlagerungsverbindung. (Derartige Addukte von Acylkationen an das freie Elektronenpaar eines tertiären Stickstoffs sind vereinzelt zu isolieren, wie später gezeigt wird.) Hier kann jedoch dadurch spontan Zerfall eintreten, daß im Übergangszustand ein Elektronenpaar des zweiten Heteroatoms eine Bindung zum Carbonylkohlenstoff knüpft. Die erwähnten Spaltprodukte entstehen dann unter Gewinn der Resonanzenergie der Ester- bzw. Thiolesterbildung.



Mit einem ähnlichen Reaktionsschema ließe sich das unterschiedliche Verhalten von Chlorwasserstoff einem N,O- oder N,S-Acetal gegenüber erklären.

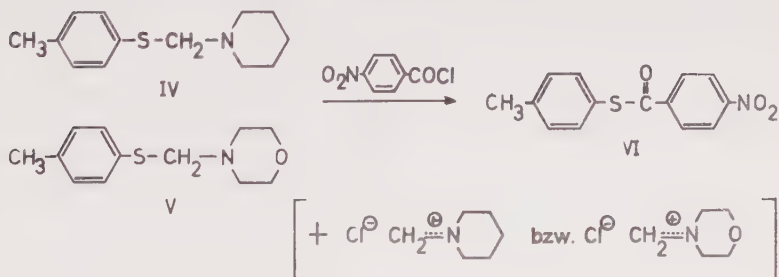


Das Hydrochlorid des N,O-Acetals könnte dadurch zerfallen, daß der Sauerstoff - inter- oder intramolekular - Wasserstoffbrücken zu bilden vermag und das Proton am Stickstoff durch eine solche gelockert wird. Unter Alkoholabspaltung kann dann die C-O-Bindung gelöst werden und es entsteht das α -halogenierte Amin. Der Schwefel bildet keine Wasserstoffbrücken, und so erwies sich das Hydrochlorid des N,S-Acetals als stabil. Es erleidet tatsächlich keinen Zerfall und läßt sich sogar bei höherer Temperatur sublimieren. Diese Beobachtung erklärt sich möglicherweise durch eine thermische Spaltung des Adduktes (III) in sekundäres Amin und α -halogenierten Thioäther und anschließende Wiedervereinigung.

In einer Arbeit über die Einwirkung von p-Nitrobenzoylchlorid auf Dialkylaminomethyl-sulfide, also

N,S-Acetale, schreiben GRILLOT und Mitarbeiter⁸⁾, daß Derivate des p-Thiokresols oder Thionaphthols mit äquimolaren Mengen von p-Nitrobenzoylchlorid unter Bildung von Produkten reagiert hätten, die Sulfoniumsalze zu sein schienen. Angaben über deren mutmaßliche Konstitution fehlen jedoch.

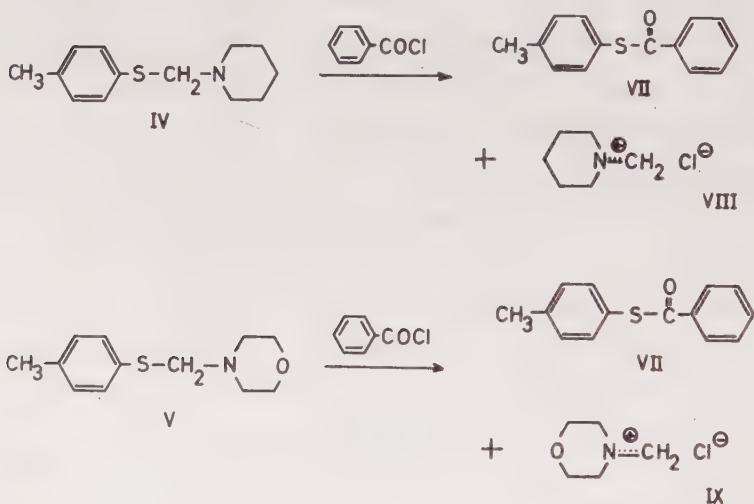
Beim Nacharbeiten unter genauer Beobachtung der angegebenen Versuchsbedingungen isolierte ich aus N-p-Tolylmercaptomethyl-piperidin (IV) und N-p-Tolylmercaptomethyl-morpholin⁸⁾ (V) p-Nitrobenzoesäure-thio-p-kresylester⁹⁾ (VI). Dies spricht dafür, daß das Säurechlorid das N,S-Acetal wie oben beschrieben angegriffen hat. Das α -halogenierte Amin ließ sich jedoch unter den wenig schonenden Versuchsbedingungen (zweistündiges Erhitzen in Toluol, also über 110°) nicht fassen.



8) G.F.GRILLOT, H.R.FELTON, B.R.GARRETT, H.GREENBERG, R.GREEN, R.CLEMENTI u. M.MOSKOWITZ, J.Amer.chem.Soc. 76, 3969 (1954)

9) G.F.GRILLOT, P.M.LEVIN, R.GREEN u. R.I.BASHFORD, J.Amer.chem.Soc. 72, 1863 (1950)

Wählte ich hingegen ein polares Lösungsmittel, so erwies sich die Spaltung sogar mit dem weniger reaktiven Benzoylchlorid und bei Zimmertemperatur als glatt durchführbar. Aus der Lösung der Reaktionskomponenten in Acetonitril schied sich schon nach kurzer Zeit das α -halogenierte Amin in farblosen Kristallen ab; der Benzoesäure-thio-p-kresylester (VII) wurde aus der Mutterlauge isoliert.



N-Chlormethyl-piperidin (VIII) und N-Chlormethyl-morpholin⁴⁾ (IX) fielen in so ungewohnt gutausgebildeten Kristallen an, daß ich zunächst glaubte, es handle sich um die wahrscheinlich trimere Form der α -halogenierten Amine¹⁰⁾.

10) H.BÖHME, *Angew.Chem.* 77, 594 (1965)

Ein Infrarot-Spektrum der Substanzen in Paraffin-Suspension (Abb. 1) zeigte jedoch eine scharfe Bande bei $5,98 \mu$ (1675 cm^{-1}), die die $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung der Immoniumsalz-Struktur der α -halogenierten Amine¹¹⁾ und damit ihren monomeren Charakter beweist.

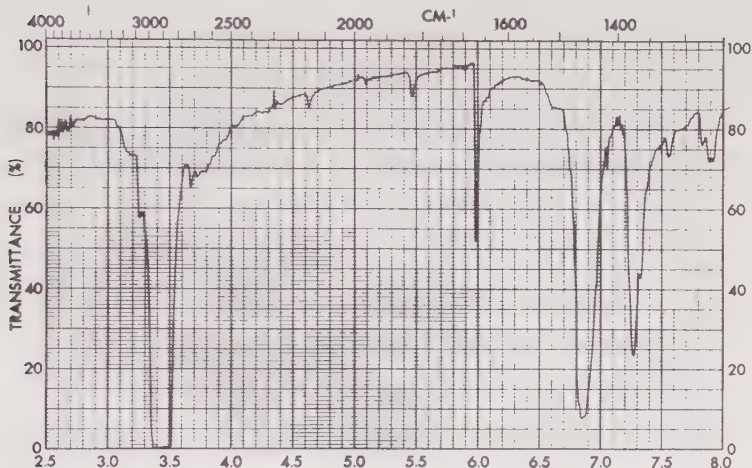
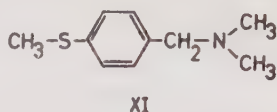
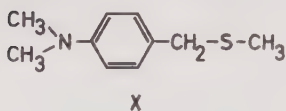


Abb. 1: IR-Spektrum von N-Chlormethyl-piperidin (VIII)
(Paraffin-Suspension)

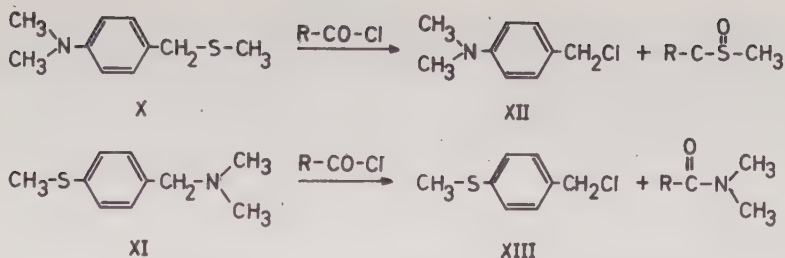
Durch ihre gröbere Kristallstruktur und somit kleinere Oberfläche erwiesen sich die erhaltenen α -halogenierten Amine als viel weniger feuchtigkeitsempfindlich als aus Äther anfallende entsprechende Produkte und zeigten im zugeschmolzenen Röhrchen einen scharfen Schmelzpunkt.

11) K.HARTKE, Dissertation Marburg 1959

Da sich die N,S-Acetale mit Säurechloriden glatt umsetzten, sollte nun eine ähnliche Spaltung mit phenylogenen N,S-Acetalen versucht werden, bei denen zwei Isomere möglich sind: Einmal kann das aromatische System zwischen der Methylengruppe und dem Stickstoff stehen (X), zum anderen zwischen Methylen und dem Schwefel (XI).



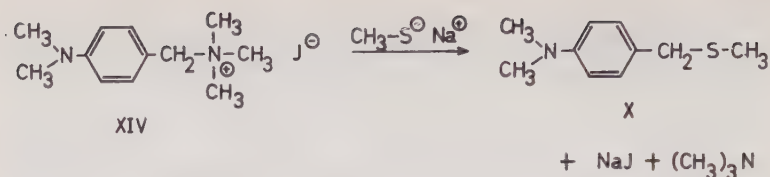
Die Spaltung der N,S-Acetale durch Säurechloride wird durch den Angriff des Acylkations am freien Elektronenpaar des Stickstoffs, also der am stärksten nucleophilen Stelle des Moleküls, eingeleitet. Am aromatischen System sind jedoch durch dessen elektronenziehenden Einfluß dort gebundene Heteroatome in ihrem nucleophilen Charakter stark abgeschwächt. Bei p-Dimethylaminobenzylmethyl-sulfid (X) sollte demgemäß der Angriff am Schwefel erfolgen, eine eventuelle Spaltung mit einem Säurechlorid deshalb zu p-Dimethylaminobenzylchlorid (XII), einem phenylogenen α -halogenierten Amin, und Thiolcarbonsäuremethylester führen, p-Methylmercaptobenzyl-dimethylamin (XI) sollte hingegen p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII), einen phenylogenen α -halogenierten Thioäther, und N,N-Dimethylcarbonsäureamid ergeben.



Bei der Spaltung von X schien das entscheidende Problem die Isolierung des phenylogenen α -halogenierten Amins (XII) zu sein, die auf grundsätzliche Schwierigkeiten stößt. H.BÖHME und K.HARTKE¹²⁾ spalteten nämlich p-Dimethylaminobenzyl-methyl-äther, also das Sauerstoff-Analogon zu X mit Säurechloriden und isolierten den davon abgeleiteten Methylester als Spaltprodukt. Das phenyloge α -halogenierte Amin konnte jedoch wegen seiner hohen Reaktivität nicht in reiner Form isoliert werden, doch gelang es, seine Existenz durch geeignete Folgereaktionen zu beweisen. p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfid¹³⁾ (X) stellte ich auf dem gleichen Wege dar wie die zitierten Autoren¹²⁾ den analogen Äther; Dimethylaminobenzyl-trimethyl-ammonium-jodid (XIV) wurde mit Natriummethylmercaptid in Methanol unter Rückfluß erhitzt, wobei Trimethylamin entwich.

12) Chem.Ber. 93, 1310 (1960)

13) A.MANGINI u. R.PASSERINI, J.chem.Soc. [London] 1956, 4954



Ein weiterer Darstellungsweg führte nicht zum Erfolg: Ich versuchte Brommethyl-methyl-sulfid¹⁴⁾ mit Dimethylanilin in trockenem Äther umzusetzen. Der α -halogenierte Thioäther sollte mit Dimethylanilin in p-Stellung kuppeln, in Analogie zu einer Umsetzung von H.BÖHME und L.TILS¹⁵⁾, die α -Chlorisothiochroman mit Dimethylanilin kuppelten. Bei der destillativen Aufarbeitung erhielt ich jedoch einen großen Teil Dimethylanilin zurück und nur einige gelbliche Tropfen der gesuchten Substanz X. Deren IR-Spektrum (Abb.3) weist zwar die charakteristischen Banden des p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfids auf, lehrt aber gleichzeitig, daß die Substanz stark verunreinigt war.

14) H.BÖHME, H.FISCHER u. R.FRANK, Liebigs Ann.Chem. 563, 54 (1949)

15) unveröffentlichte Versuche

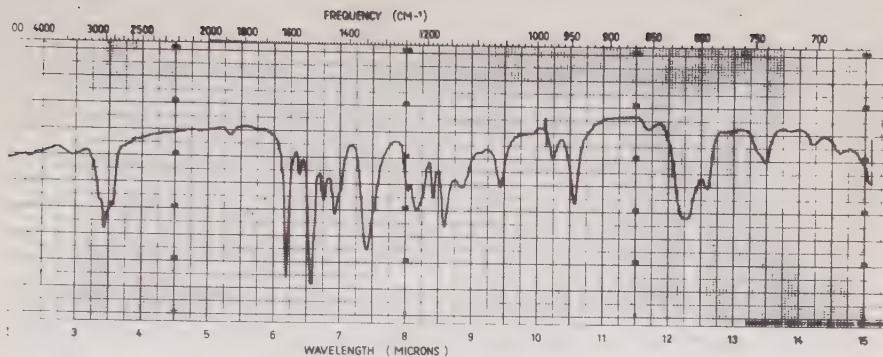


Abb. 2: p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfid (X) (Film)

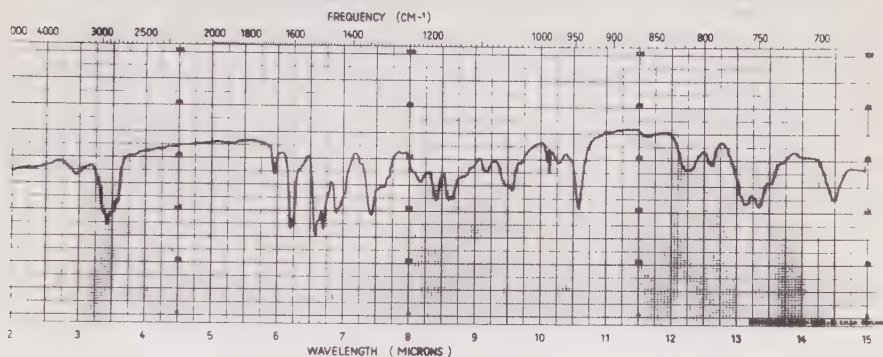
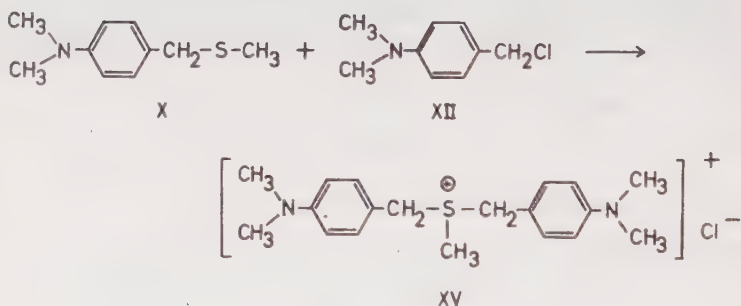
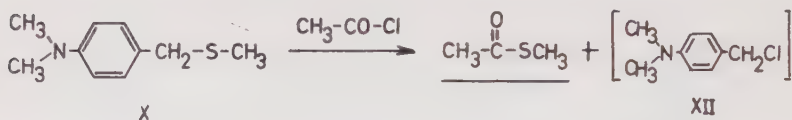


Abb. 3: X verunreinigt, siehe Text! (Film)

Die Spaltung von X versuchte ich mit Acetylchlorid in trockenem Äther. Es entstand eine farblose, flockige Fällung, die sich innerhalb einer Stunde zu einer rot-braunen Masse zersetzte, sich dann nicht mehr absaugen ließ und auch in Alkohol oder Wasser nicht mehr in Lösung zu bringen war. Die Aufarbeitung der ätherischen Lösung ergab Essigsäure-thiomethylester, und das beweist, daß

die Spaltung stattgefunden hat. Das andere Spaltprodukt, p-Dimethylaminobenzylchlorid (XII) hatte sich offenbar wegen seiner hohen Reaktivität¹²⁾ durch Sekundärreaktionen verändert. Für eine etwaige Umsetzung mit dem Ausgangsprodukt X sollten prinzipiell die gleichen Überlegungen gelten wie für den Angriff des Säurechlorids, d. h. das p-Dimethylaminobenzylchlorid sollte das phenyloge N,S-Acetal an seiner am stärksten nucleophilen Stelle, also an einem Elektronenpaar des Schwefels angreifen; es müßte dann das Sulfoniumsalz XV entstehen.



Um dies zu erweisen, wurde ein neuer Versuch mit der Hälfte der äquivalenten Menge des Säurechlorids, diesmal Benzoylchlorid, unternommen. Als Lösungsmittel diente Acetonitril, das wegen seines polaren Charakters für eine derartige Salzbildung besonders geeignet erschien.

Während das Säurechlorid zutropfte, färbte sich die Lösung des phenylogen N,S-Acetals leicht gelblich, blieb aber klar. Es schieden sich keine Kristalle ab. Durch Zugabe von trockenem Äther erhielt ich dann einen farblosen flockigen Niederschlag, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wurde. Er enthielt etwa 17% Chloridionen und keinen Schwefel. Das vermutete Sulfoniumsalz (das etwa 10% Chloridionen enthalten würde) hatte sich also nicht gebildet. Das erhaltene Produkt erwies sich als stark hygroskopisch und veränderte sich offenbar sehr rasch; diese Eigenschaften sprachen für das Vorliegen von p-Dimethylaminobenzylchlorid (XII) (das allerdings etwa 21% Chloridionen enthalten würde). Sollte diese Annahme zutreffen, so müßte das Filtrat neben Benzoesäure-thiomethylester noch unverändertes p-Dimethylaminobenzyl-methylsulfid (X) enthalten, was die Aufarbeitung bestätigte. Um nun das phenyloge α -halogenierte Amin (XII) durch eine Folgereaktion nachzuweisen, wurde der Rest der Fällung mit Morpholin übergossen, es sollte dabei N-p-Dimethylaminobenzyl-morpholin (XVI) entstehen. Diese noch nicht beschriebene Substanz stellte ich zum Vergleich aus N-Chlormethyl-morpholin⁴⁾ (IX) und Dimethylanilin dar.

fällte XII mit Äther. Bei dieser Temperatur schien XII etwas stabiler zu sein, so daß die Umsetzung mit Morpholin zu reinem N-p-Dimethylaminobenzyl-morpholin (XVI) führte. Die IR-Spektren (Abb.4) zeigen die Identität der auf den beiden Wegen dargestellten Substanzen.

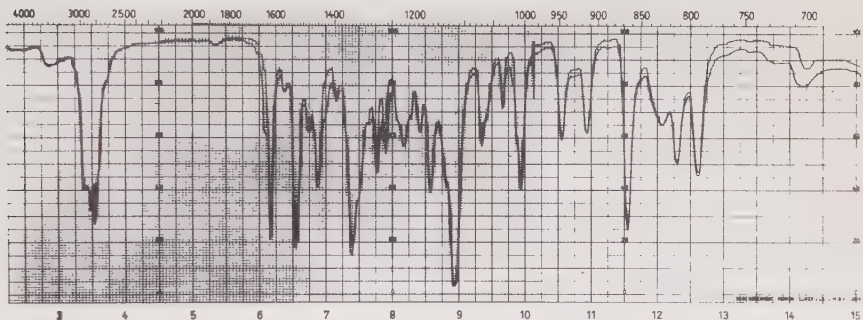
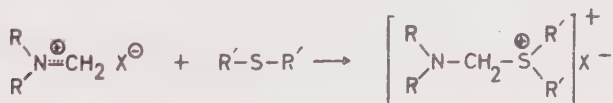


Abb. 4: IR-Spektren von N-p-Dimethylaminobenzyl-morpholin (XVI), auf 2 Wegen dargestellt (Film)

Das phenyloge α -halogenierte Amin XII hatte sich also nicht, wie ursprünglich angenommen, an das Schwefelatom der Ausgangssubstanz X angelagert. Die Frage war überhaupt ungeklärt, ob sich α -halogenierte Amine mit Dialkylsulfiden zu Sulfoniumsalzen umsetzen.



Ein solches Dialkylaminomethyl-dialkyl-sulfoniumsalz sollte sich möglicherweise umlagern, indem ein Alkylkation an den stärker nucleophilen Stickstoff wanderte, so daß

ein quartäres Ammoniumsalz entstünde.



Derartige Salze sind seit langem bekannt; sie sind durch Umsetzung von N,S-Acetalen mit Alkylhalogeniden¹⁶⁾ oder von α -halogenierten Thioäthern mit tertiären Aminen¹⁷⁾ zugänglich.

Zur Klärung dieser Frage wurden sehr zahlreiche Versuche unternommen. Als Thioäther setzte ich Dimethylsulfid¹⁸⁾ ein, als α -halogenierte Amine versuchte ich Dimethyl-chlormethyl-amin, N-Brommethyl-piperidin, Brommethyl-di-n-butyl-amin, Brommethyl-dibenzyl-amin und N- α -Brombenzyl-piperidin, die durch Spaltung der entsprechenden Aminale mit Acetylchlorid bzw. -bromid erhalten wurden^{1,11)}. Da die α -halogenierten Amine gegen Feuchtigkeit sehr empfindlich sind, wurden alle Lösungsmittel und Apparaturen sorgfältig getrocknet, Dimethylsulfid über Natrium destilliert.

Zunächst versuchte ich Dimethyl-chlormethyl-amin in überschüssigem Dimethylsulfid, in dem es allerdings kaum löslich ist, zur Reaktion zu bringen. Nach längerem

16) R.R.RENSHAW u. D.E.SEARLE, J.Amer.chem.Soc. 59, 2056 (1937)

17) H.BÖHME, K.DIETZ † u. R.FRANK, Arch.Pharmaz. 287, 524 (1954)

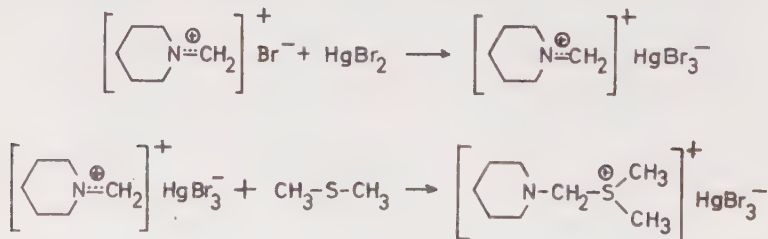
18) H.BÖHME u. W.KRAUSE, Ber.dtsch.chem.Ges. 82, 426 (1949)

Schütteln und mehrtägigem Stehenlassen erwies sich der ungelöste Anteil jedoch als unverändertes α -halogeniertes Amin; er enthielt keinen Schwefel, und der Halogengehalt stimmte auf das Ausgangsprodukt. Ich versuchte darauf N-Brommethyl-piperidin in möglichst geringen Mengen verschieden polarer Lösungsmittel zu lösen (Dimethylformamid, Acetonitril, Tetrahydrofuran) und dann mit Dimethylsulfid umzusetzen, von dem ich etwa 10 Äquivalente zusetzte. Eine eventuelle Trübung durch sich ausscheidendes α -halogeniertes Amin wurde durch Zutropfen des betr. Lösungsmittels in jedem Falle vermieden. Es wurden im Folgenden nur noch α -bromierte Amine verwendet, da diese einerseits reaktionsfähiger und zum anderen in organischen Lösungsmitteln im allgemeinen leichter löslich sind. Als sich nach mehrtägigem Aufbewahren unter Luftabschluß in keiner der Lösungen Kristalle zeigten, fällte ich mit absolutem Äther. Es entstanden farblose kristalline Niederschläge, sie erwiesen sich jedoch nach Absaugen wiederum als schwefelfrei; Bromidtitrationen lehrten, daß es sich um die unveränderten Ausgangsmaterialien handelte.

Da sich N-Brommethyl-piperidin in den genannten Lösungsmitteln nicht besonders gut löste, vermutete ich, daß die Reaktion vielleicht durch zu geringe Konzentration der Partner ausbliebe; denn es sollten sich die

gewünschten Reaktionsprodukte ja möglichst aus der Lösung allmählich kristallin abscheiden. Vielleicht würden α -halogenierte Amine mit größeren Alkylresten, die in organischen Lösungsmitteln besser löslich sind, zum Ziele führen. Ich versuchte daher N-Brommethyl-di-n-butylamin und N-Brommethyl-dibenzylamin, indessen ebenso erfolglos. Es schieden sich keine Kristalle ab, Fällung mit Äther lieferte die Ausgangsprodukte.

Da Metallsalze, besonders Quecksilber-, Zink- und Eisenhalogenide, in stöchiometrischen Mengen zugegeben, die Bildung von Sulfoniumsalzen manchmal erheblich beschleunigen¹⁹⁾, wurden auch dahingehende Versuche unternommen. Vielleicht würde durch Komplexbildung das α -halogenierte Amin stärker ionisiert und damit seine Reaktivität erhöht, vielleicht auch die Stabilität oder Unlöslichkeit der postulierten Sulfoniumsalze erhöht werden.



Ich versuchte N-Brommethyl-piperidin mit äquimolaren Mengen Zinkbromid oder Quecksilberbromid in Acetonitril oder Dimethylformamid mit Dimethylsulfid umzusetzen, jedoch

19) Houben-Weyl-Müller: Methoden d. organ. Chemie, 4. Aufl. Bd. IX S. 179
G.Thieme Verlag Stuttgart 1955

auch ohne Erfolg. Die Erklärung für das Ausbleiben jeglicher Reaktion ist daher wohl nicht darin zu suchen, daß das α -halogenierte Amin nicht genügend stark ionisiert ist. Denn, z. B. α -halogenierte Thioäther reagieren mit Dialkylsulfiden zu Sulfoniumsalzen²⁰⁾ und ebenso Alkylhalogenide. Der Grund dürfte vielmehr darin liegen, daß das Kation der α -halogenierten Amine wegen seiner Carbonium-Immonium-Mesomerie⁴⁾ keine echte Elektronenlücke aufweist, wodurch die Tendenz zur Reaktion mit dem nucleophilen Sulfid abgeschwächt wird. Nur die Carboniumstruktur könnte die Reaktion erlauben.



Carbonium — Immonium — Mesomerie

Weitere Versuche wurden unter dem Blickwinkel unternommen, durch elektronenziehende Gruppen die Carbonium-Grenzstruktur zu verstärken. Ich versuchte die Umsetzung mit N- α -Brombenzyl-piperidin, der Phenylrest sollte das Carboniumion stabilisieren. Auch diese Versuche, in oben geschilderter Art ausgeführt, waren jedoch vergeblich.

Schließlich bleibt zu berichten, daß die Reaktionsgemische mit allen erwähnten α -bromierten Aminen, in

20) H.BÖHME, R.FRANK u. W.KRAUSE, Chem.Ber. 82, 433 (1949)

Ampullen eingeschmolzen, auch nach einem Jahr noch keine Sulfoniumsalze abgeschieden hatten.

Ich versuchte nun, die elektronenschiebende Wirkung des Stickstoffs durch benachbarte Carbonylgruppen aufzuheben, d. h. α -halogenierte Säureamide oder -imide mit Dimethylsulfid umzusetzen.

Tatsächlich erhielt ich aus N-Phthalimido-brommethan^{21,22)} (XVII) in Dimethylformamid oder Acetonitril mit überschüssigem Dimethylsulfid große gut ausgebildete Kristalle, die sich schon nach wenigen Stunden abschieden und deren Menge sich bis zum nächsten Tag noch vergrößert hatte. Sie enthielten auch Schwefel, erwiesen sich jedoch leider nicht als das gewünschte N-Phthalimidomethyl-dimethyl-sulfonium-bromid. Die Substanz enthielt keinen Stickstoff, und der Gehalt an Bromidionen wies auf Trimethyl-sulfonium-bromid²³⁾ (XVIII) hin. Dieser Befund wurde durch Schwefelgehalt und Schmelzpunkt erhärtet. Aus der Mutterlauge konnte jedoch N-Phthalimidomethyl-methyl-sulfid²⁴⁾ (XIX) erhalten werden, das durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit authentischem Material identifiziert wurde. Dieses Ergebnis spricht für den postulierten Reaktionsablauf.

21) F.SACHS, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 1229 (1898)

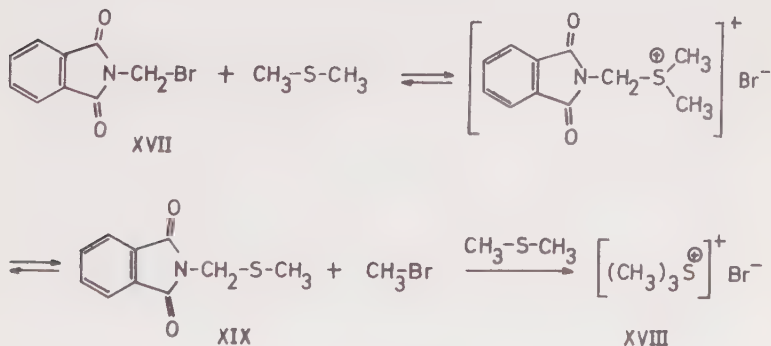
22) dargestellt mit PBr_3 nach H.BÖHME, R.BROESE u. F.EIDEN, Chem.Ber. 92, 1258 (1959)

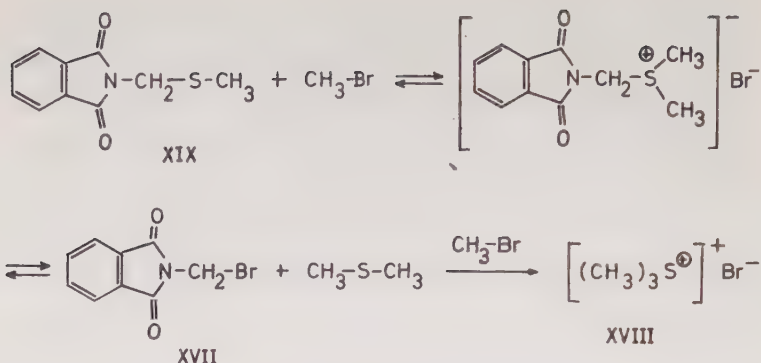
23) A.CAHOURS, Liebigs Ann.Chem. 135, 355 (1865)

24) W.SCHNEIDER, Liebigs Ann.Chem. 386, 348 (1911)

Das zunächst entstandene N-Phthalimidomethyl-dimethyl-sulfonium-bromid scheint jedoch in einer Gleichgewichtsreaktion Methylbromid abzuspalten. Dieses kann dann mit überschüssigem Dimethylsulfid das erhaltene Trimethylsulfonium-bromid (XVIII) bilden.

Ein weiterer Versuch bestätigte diese Vermutung: N-Phthalimidomethyl-methyl-sulfid (XIX) ergab, in Dimethylformamid gelöst, mit überschüssigem Methylbromid nämlich den gleichen Niederschlag von Trimethyl-sulfonium-bromid (XVIII), was nur so zu erklären ist, daß das zunächst gebildete N-Phthalimidomethyl-dimethyl-sulfonium-bromid Dimethylsulfid abspaltet, das dann mit Methylbromid zu Trimethyl-sulfonium-bromid weiterreagiert. In der Mutterlauge war Phthalimido-brommethan (XVII) nachweisbar. All diese Vorgänge sind als Gleichgewichtsreaktionen aufzufassen, aus denen sich die am wenigsten lösliche Komponente als Endprodukt schließlich kristallin abscheidet.



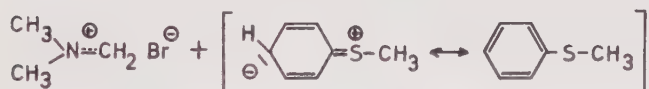


Ungleich langsamer, aber ebenso reagiert Phthalimido-chlormethan²¹⁾ mit überschüssigem Dimethylsulfid in Dimethylformamid. Nach einem halben Jahr wurden in der zugeschmolzenen Ampulle große, gutausgebildete Kristalle von Trimethyl-sulfonium-chlorid gefunden.

Daß Phthalimido-brommethan mit Dimethylsulfid reagierte, erscheint als wertvolle Stütze für die Erklärung, warum die α -halogenierten Amine zu Umsetzungen mit Thioäthern nicht befähigt sind. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs begünstigt bei den α -halogenierten Aminen die mesomere Immonium-Grenzstruktur, die mit dem nucleophilen Thioäther nicht in Reaktion treten kann. Im N-Phthalimido-brommethan tritt das Elektronenpaar des Stickstoffs in Wechselwirkung zu den beiden Carbonylgruppen. Dadurch wird nach Ablösung des Bromidions eine Immonium-Grenzstruktur wie bei den α -halogenierten Aminen sehr unwahrscheinlich, d. h. es steht eine echte Elektronenlücke

zur Reaktion mit dem nucleophilen Thioäther zur Verfügung. Das reaktive Verhalten des Phthalimido-brommethans wird hier gewissermaßen mit dem eines Alkylhalogenids vergleichbar.

Zur Darstellung des noch nicht beschriebenen phenylogenen N,S-Acetals XI, des p-Methylmercaptobenzyl-dimethylamins, wurden verschiedene Wege eingeschlagen. Ich versuchte zunächst die naheliegende Aminomethylierung von Thioanisol mit Dimethyl-brommethyl-amin. Dies sollte mit dem Aromaten unter Kupplung in p-Stellung reagieren, etwa in Analogie zur Kupplung mit Dimethylanilin²⁵⁾.

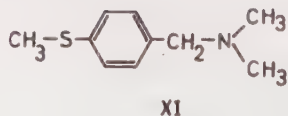


Entsprechende Versuche schlugen jedoch fehl. Nach vierstündigem Erhitzen der Reaktionskomponenten in Acetonitril unter Rückfluß schieden sich beim Erkalten zwar schöne Nadeln ab, sie erwiesen sich jedoch als schwefelfrei; der Bromidgehalt ergab, daß es sich um das α -halogenierte Amin handelte. Auch in Dimethylformamid war keine Reaktion zu beobachten. Versuche mit äquimolaren Mengen Zink- oder Quecksilberbromid aus den früher genannten Gründen waren ebenso erfolglos.

25) H.BÖHME, E.MUNDLOS, W.LEHNERS u. O.E.HERBOTH, Chem.Ber. 90, 2008 (1957)

Da man die Reaktionsweise der α -halogenierten Amine in Analogie zum Verhalten von Diazoniumsalzen betrachten kann, was z. B. aus der Kupplungsreaktion beider mit Dimethylanilin hervorgeht²⁵⁾, informierte ich mich über Reaktionen von Diazoniumsalzen mit Phenoläthern²⁶⁾ und fand, daß diese einer Kupplungsreaktion nur schwer zugänglich sind. Anisol kuppelt nicht, es kuppeln aber Phloroglucintrimethyläther. p-Nitroazobenzolderivate sind auch vom Resorcindimethyläther bekannt. Demnach muß man annehmen, daß entsprechendes auch für α -halogenierte Amine und Thioanisol gilt, das für die gewünschte Reaktion also zu wenig reaktiv zu sein scheint.

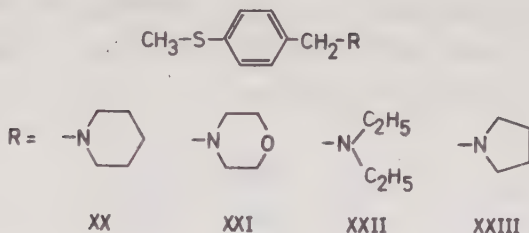
Einen übersichtlichen Darstellungsweg für p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin (XI), der im folgenden eingeschlagen wurde, stellt die Umsetzung des p-Methylmercaptobenzylchlorids²⁷⁾ (XIII) mit überschüssigem Dimethylamin dar. (Er hat nur den Nachteil, daß XIII nur über viele Stufen zugänglich ist). Das phenyloge N,S-Acetal XI war eine wasserhelle hochsiedende Flüssigkeit von ausgeprägtem Amincharakter.



26) K.HOLZACH, Die aromatischen Diazoverbindungen, Verlag F.Enke, Stuttgart 1947

27) R.GRICE u. L.N.OWEN, J.chem.Soc. [London] 1963, 1947

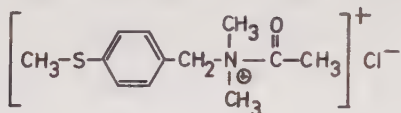
Auf dem gleichen Weg wurden noch folgende Verbindungen dargestellt:



Falls mit Säurehalogeniden eine Spaltung eintritt, so sollte diese, wie oben ausgeführt, am Stickstoff erfolgen und p-Methylmercaptobenzylhalogenid und N,N-Dimethylcarbonsäureamid liefern, also flüssige Spaltprodukte. Bei Vorversuchen im Reagenzglas in wasserfreiem Äther wurde hingegen die Abscheidung weißer, salzartiger Fällungen beobachtet, die, abgetrennt und mit trockenem Äther gewaschen, Halogenid enthielten.

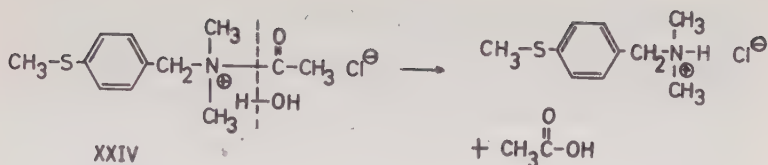
Den ersten Versuch führte ich mit Acetylchlorid aus, die erhaltene farblose Fällung wurde ätherfeucht in die Trockenpistole übergeführt und über Phosphor-pentoxid getrocknet, da sie sich als äußerst hygroskopisch erwies. Eine Probe löste sich klar in Wasser unter annähernd neutraler Reaktion (p_H 5-6). Zunächst vermutete ich, daß das Hydrochlorid der Ausgangssubstanz vorlag, dagegen sprachen jedoch die stark hygroskopischen Eigenschaften sowie der zu geringe Chloridgehalt, der durch

Einwägen in Wasser und Titration mit Silbernitrat nach Mohr ermittelt wurde. Er betrug nämlich 14,2%, für das Hydrochlorid errechnet sich jedoch ein Gehalt von 16,3%. Läge eine Anlagerungsverbindung mit Acetylchlorid folgender Konstitution vor,



XXIV

so betrüge der Chloridgehalt 13,7%, ein Wert, der dem gefundenen sehr nahe liegt. Ein solches Produkt würde dem postulierten Reaktionsverlauf insofern genau entsprechen, als sich das Acylkation an das freie Elektronenpaar des Stickstoffs angelagert hätte. Kristallisierte ich die erhaltene Substanz (XXIV) aus trockenem Aceton um, erhielt ich allerdings das Hydrochlorid der Ausgangssubstanz XI vom Schmelzpunkt 195°, das mit authentischem Hydrochlorid keine Schmelzpunktsdepression zeigte. Offenbar zerfällt also das mutmaßliche Anlagerungsprodukt XXIV sehr leicht unter Hydrochloridbildung. Bringt man diesen Befund mit den hygroskopischen Eigenschaften der Substanz in Zusammenhang, so könnte man die Hydrochloridbildung als eine Rückspaltung der Anlagerungsverbindung durch Reaktion mit einem Molekül Wasser formulieren.



Diese Reaktion könnte einerseits die Hydrochloridbildung beim Umkristallisieren erklären, bei der trotz Anwendung getrockneten Lösungsmittels die Aufnahme der erforderlichen geringen Menge Wasser kaum zu verhindern ist; zum anderen könnte die ursprünglich erhaltene Fällung durch Luftfeuchtigkeit bereits ein wenig Hydrochlorid gebildet haben, wodurch der etwas zu hohe Chloridgehalt erklärt würde. Ausgeschlossen schien es aber nicht, unter absolut wasserfreien Bedingungen das oben formulierte Anlagerungsprodukt in reiner Form zu gewinnen.

Nun ist Acetylchlorid, verglichen mit anderen Säurechloriden, besonders leicht zersetzlich. Auch ohne Feuchtigkeitseinflüsse könnte es z. B. durch Ketenabspaltung die Hydrochloridbildung ermöglicht haben, was allerdings durch das relativ gute Ergebnis der ersten Titration (14,2%) ziemlich unwahrscheinlich erscheint. Falls das Proton, das zur Hydrochloridbildung erforderlich ist, aber doch aus dem Acetylchlorid stammen würde, so stünde dieser Befund im Einklang mit Versuchen von WEDEKIND²⁸⁾,

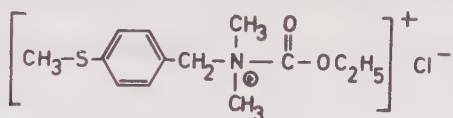
28) E. WEDEKIND, Liebigs Ann.Chem. 318, 99 (1901)
u. ebenda 323, 246 (1902)

der Acetylchlorid an Triäthylamin anlagern wollte und Triäthylammoniumchlorid und Dehydracetsäure erhielt, was auf Spaltung des Acetylchlorids in Keten und Chlorwasserstoff schließen läßt. Faßt man das ursprüngliche Ziel, das phenyloge N,S-Acetal XI zu spalten, ins Auge, so erscheint Acetylchlorid also nicht besonders geeignet zu sein, es sei denn, es gelänge, das mutmaßliche Anlagerungsprodukt XXIV, das sich ja zunächst zu bilden scheint, unter wasserfreien Bedingungen im gewünschten Sinne zu spalten, also in p-Methylmercaptobenzylchlorid VIII und N,N-Dimethylacetamid.

Ein zweiter Versuch wurde mit Benzoylchlorid ausgeführt, das keine Wasserstoffatome in α -Stellung besitzt und daher auch kein Proton abspalten kann. Es schied sich aber bei der Umsetzung in Äther nur verhältnismäßig sehr wenig feste Substanz ab, deren Chloridgehalt mit 15,9% für ein eventuelles Anlagerungsprodukt viel zu hoch war (ber. 11,0%). Wahrscheinlich handelte es sich um ziemlich reines Hydrochlorid des Ausgangsproduktes (ber. 16,3% Chloridionen), entstanden unter der Einwirkung nicht vollständig ausgeschlossener Luftfeuchtigkeit, wofür auch die Geringfügigkeit der Fällung sprach. Benzoylchlorid scheint also mit dem phenylogen N,S-Acetal XI nicht ohne weiteres zu reagieren.

Ein dritter Versuch wurde mit Chlorameisensäure-äthylester durchgeführt. Beim Zusammengeben etwa äquimo-

larer Mengen in absolutem Äther entstanden unter deutlicher Wärmetönung spontan weiße, klebrige Massen, die nach kurzem Schütteln feinflockig wurden. Die Isolierung der äußerst hygroskopischen Substanz unter möglichst weitgehendem Ausschluß von Feuchtigkeit und Titration ergab 13,1% Chloridionen. Ein Additionsprodukt von Chlorameisensäure-äthylester an das Amin im oben formulierten Sinne würde 12,3% Chloridionen enthalten. Der gefundene Wert liegt also höher, jedoch vom Chloridgehalt des Aminhydrochlorides (16,3%) bedeutend weiter entfernt.



XXV

Diese Vorversuche lehrten, daß das zweite phenyloge N,S-Acetal (XI), das p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin, in wasserfreiem Äther durch Säurechloride offenbar schwieriger zu spalten ist als die zunächst untersuchten N,S-Acetale oder auch die phenyloge Verbindung X, das p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfid. Die Spaltungsreaktion scheint hier vielmehr auf der Stufe einer Anlagerungsverbindung stehen zu bleiben. Falls es sich dabei um Addukte der Säurechloride an das freie Elektronenpaar des tertiären Stickstoffs handelt, wofür bisher nur Hinweise vorhanden sind, so lägen hier Vertreter einer sehr bemerkenswerten

Verbindungsklasse vor, nämlich von Acylammoniumsalzen.

Man nennt diese nach den Nomenklaturvorschlägen für Oniumsalze²⁹⁾ zweckmäßig N,N,N-Trialkylcarbonamidiumsalze. Derartige Addukte aus Carbonsäurechloriden und tertiären Aminen sind schon früh darzustellen versucht worden mit zum Teil widersprechenden Ergebnissen³⁰⁾.

Lediglich Acylpyridiniumsalze konnten mit Sicherheit gewonnen werden³¹⁾. Sie werden als Acylierungsmittel bei der bekannten Methode nach EINHORN³²⁾ verwandt, ohne dabei isoliert werden zu müssen. Dazu ist allerdings zu bemerken, daß die Beständigkeit des Acyl-pyridiniumkomplexes mit der aromatischen Pyridinstruktur in Zusammenhang stehen dürfte³³⁾. Ferner ist in jüngerer Zeit F.KLAGES und E.ZANGE³³⁾ die Darstellung verschiedener Carbonamidiumsalze gelungen. Es wurden einfache tertiäre Amine mit Benzoylchlorid, allerdings unter Zusatz äquimolarer Mengen von Antimonpentachlorid, umgesetzt, so daß die komplexen Benzamidium-hexachloroantimonate entstanden. Die

29) H.REMY, Angew. Chem. 68, 612 (1956)

30) W.M.DEHN, J.Amer.chem.Soc. 34, 1399 (1912); W.M.DEHN u. A.A.BALL, J.Amer.chem.Soc. 36, 2091 (1914), vgl. hierzu aber die Kritik von F.KLAGES und E.ZANGE, Liebigs Ann. Chem. 607, 35 (1957) und K.FREUDENBERG und D.PETERS, Ber.dtsch.chem.Ges. 52, 1463 (1919)

31) K.FREUDENBERG und D.PETERS, Ber.dtsch.chem.Ges. 52, 1463 (1919)

32) A.EINHORN und F.HOLLANDT, Liebigs Ann.Chem. 301, 95 (1898)

33) F.KLAGES und E.ZANGE, Liebigs Ann.Chem. 607, 35 (1957)

Darstellung von Acylamidiumchloriden aus Carbonsäurechloriden und tertiären Aminen ist erst in allerneuester Zeit unter erheblichem technischen Aufwand gelungen³⁴⁾, der absoluten Ausschluß von Feuchtigkeit gestattete.

Die Isolierung eines solchen Adduktes wäre hier insofern besonders interessant, als bei allen Aminoal-, sowie N,O- und N,S-Acetal-Spaltungen mit Säurechloriden stets der erste Reaktionsschritt als Addition des Acylkations an das Elektronenpaar des tertiären Stickstoffs formuliert wird. Wäre ein solches theoretisch gefordertes Additionsprodukt hier ausnahmsweise beständig und in Substanz faßbar, so würde dies ein wertvoller Beitrag zum Reaktionsmechanismus aller erwähnten Spaltungsreaktionen sein, und zwar besonders dann, wenn es gelänge, das Addukt auch noch im gewünschten Sinne zu spalten.

Für weitere Umsetzungen erschien mir, wegen der leichten Zersetzlichkeit des Acetylchlorids, Chlorameisensäure-äthylester besonders geeignet. Dieses Reagenz ist zu Spaltungsreaktionen von tertiären Aminen, allerdings unter ganz anderen Reaktionsbedingungen, schon früh eingesetzt worden. GADAMER und KNOCH spalteten damit Alkaloide des Tetrahydroisochinolin-Typs³⁵⁾ und KNABE³⁶⁾

34) D. COOK, *Canad. J. Chem.* 40, 2362 (1962); Diese Arbeit wurde mir erst nach Abschluß meiner Untersuchungen durch das Referat im *Chem. Zentralblatt* 1965, 8185 bekannt.

35) J. GADAMER u. F. KNOCH, *Arch. Pharmaz.* 259, 148 (1921)

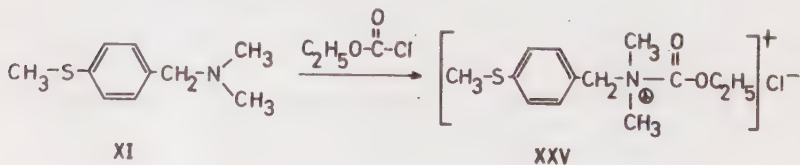
36) J. KNABE, *Arch. Pharmaz.* 289, 479 (1956)

J. KNABE u. U. R. SHUKLA, *Arch. Pharmaz.* 295, 690 (1962)

J. KNABE u. U. R. SHUKLA, *Arch. Pharmaz.* 295, 871 (1962)

· fand, daß geeignet aktivierte Benzylamine mit Chlorameisensäure-äthylester glatt spaltbar sind. In beiden Fällen wurde jedoch in einem wäßrig-alkalischen Zwei-Phasen-System mit überschüssigem Chlorameisensäure-äthylester gearbeitet.

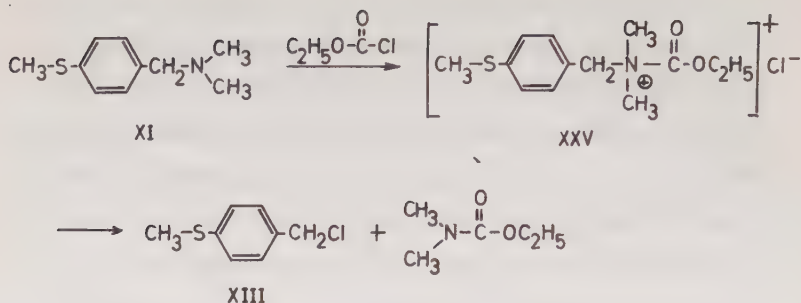
Ich versuchte nun unter peinlichem Ausschluß von Feuchtigkeit in trockenem Äther Chlorameisensäure-äthylester an p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin (XI) anzulagern, indem ich in geschlossener Apparatur unter Stickstoff arbeitete, der über Calciumchlorid und Phosphor-
pentoxid getrocknet war. Der Äther wurde über Natrium direkt in das Reaktionsgefäß destilliert, die Ausgangsprodukte waren sorgfältig getrocknet und frisch destilliert. Wurde Chlorameisensäure-äthylester in Äther langsam zur ätherischen Lösung des Amins getropft, so trat unter leichter Erwärmung Reaktion ein und es schied sich ein feinflockiger weißer Niederschlag ab. Nach einer Stunde wurde mit einer Tauchfritte abgesaugt, mehrfach mit Äther gewaschen und getrocknet. Die Titration des so gewonnenen Produktes ergab nun genau den für das Anlagerungsprodukt XXV berechneten Chloridgehalt, das Addukt schien also in analysenreiner Form vorzuliegen.



Ein überraschendes Ergebnis lieferte die Aufarbeitung des Filtrates. Nach Vertreiben des Äthers blieb eine Flüssigkeit übrig, die an der Ölpumpe fraktioniert wurde. Während die erste Fraktion nach Chlorameisensäure-äthylester roch, also das überschüssige Reagenz enthielt, ging als konstant siedende zweite Fraktion p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII) in hoher Reinheit über.

p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin (XI) war also auch im gewünschten Sinne gespalten worden (das zweite Spaltprodukt, N,N-Dimethylurethan, lag zweifellos im Gemisch mit dem überschüssigen Chlorameisensäureester in der ersten Fraktion vor). Daß sich die Spaltung, von der Bildung des Adduktes einmal abgesehen, vollständig vollzogen hatte, wurde folgendermaßen nachgewiesen: Unverändertes Ausgangsprodukt hätte höher als die zweite Fraktion sieden müssen. Der Destillationsrückstand erwies sich jedoch als stickstofffrei, ferner trat beim Einleiten von Chlorwasserstoff in seine ätherische Lösung keine Trübung auf.

Die Spaltung ist als Beweis sowohl für den postulierten Reaktionsablauf als auch für die Konstitution der Anlagerungsverbindung XXV anzusehen. Daß letztere nur neben den Spaltprodukten isoliert werden konnte, ist auf ihre geringe Beständigkeit zurückzuführen. Sie stabilisiert sich durch Zerfall in die erwähnten Spaltprodukte, bei dem die Resonanzenergie des Urethans gewonnen wird.

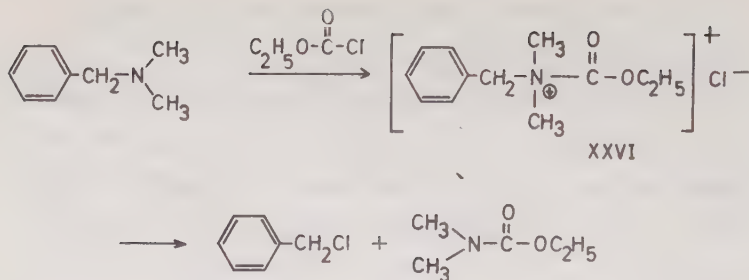


Diese Anschauung wurde durch den folgenden Versuch erhärtet. Da die Spaltung über das Addukt als Zwischenstufe verlaufen sollte, könnte dessen Zerfall möglicherweise bei tiefer Temperatur aufgehalten werden. Als Reaktionstemperatur wurde daher -60° gewählt. Dabei zeigte sich tatsächlich quantitative Umsetzung zu dem salzartigen Anlagerungsprodukt XXV, das den ganzen Kolbeninhalt erstarren ließ. Es wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet, wobei ich die Temperatur auf -30° ansteigen ließ. Eine entnommene Probe zeigte wieder den berechneten Chloridgehalt. Ich entfernte nun das Kältebad und konnte beobachten, wie sich der Niederschlag allmählich verflüssigte. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur unter trockenem Stickstoff war schließlich nur ein kleiner Rest des Additionsproduktes übrig geblieben. Die entstandene Flüssigkeit fraktionierte ich und erhielt, da ich diesmal äquimolare Mengen der Ausgangsprodukte eingesetzt hatte, die Spaltprodukte N,N-Dimethyl-

urethan und p-Methylmercaptobenzylchlorid in großer Reinheit und hoher Ausbeute.

Die Spaltung des phenylogen N,S-Acetals XI erfolgt also in der Weise, daß sich zunächst der Chlorameisensäure-äthylester an das Amin anlagert und daß das Addukt XXV, bei tiefer Temperatur beständig, dann allmählich in die erwähnten Spaltprodukte zerfällt. Sie gleicht damit allen anderen Spaltungen durch Säurechloride, außer, daß das intermediäre Anlagerungsprodukt bedeutend langsamer als sonst zerfällt.

Es interessierte nun, ob die gefundene Anlagerungs- und Spaltungsreaktion auch auf andere tertiäre Benzylamine anwendbar war. Ich versuchte daher, Benzyl-dimethylamin, das aus Benzylchlorid gewonnen wurde, unter den gleichen wasserfreien Bedingungen mit der äquimolaren Menge von Chlorameisensäure-äthylester umzusetzen, und fand, daß sich gleichfalls bei -60° ein salzartiges, weißes, festes Produkt in großer Menge abschied, dessen Chlorid- und Stickstoffgehalt sowie seine Eigenschaft, beim Erwärmen zu zerfließen, wieder auf eine Anlagerungsverbindung hinwies (XXVI). Und da die fraktionierte Destillation der erhaltenen Flüssigkeit nur Benzylchlorid und N,N-Dimethylurethan lieferte, hatte also Chlorameisensäure-äthylester auch Benzyl-dimethylamin quantitativ gespalten.



KNABE³⁶⁾ hatte unter seinen Reaktionsbedingungen keine Spaltung beobachten können, dagegen zeigten WRIGHT jr. und BRABANDER³⁷⁾, daß tertiäre Benzylamine durch Erhitzen mit Chlorameisensäure-äthylester am Rückfluß spaltbar sind.

Folgt die Konstitution der erhaltenen Anlagerungsverbindung (XXVI) bereits zwanglos aus dem Reaktionsablauf, so erwies sich weiterhin die Aufnahme eines IR-Spektrums in Paraffin-Suspension als sehr aufschlußreich (Abb.5). Es zeigten sich nämlich zwei charakteristische Carbonylbanden, deren eine bei etwa 5,82 μ (1710 cm^{-1}) lag und als Urethanbande³⁸⁾ identifiziert wurde. Das Auftreten dieser Bande weist auf die Spaltung des Adduktes (XXVI) in Urëthan und Benzylchlorid hin, die sich besonders durch die Wärme während der Aufnahme des Spektrums

37) W.B.WRIGHT jr. u. H.J.BRABANDER, J.org.Chemistry 26, 4057 (1961)

38) L.J.BELLAMY, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, Verlag Methuen a. Co. London 1960

bemerkbar macht. Die andere Bande liegt bei etwa $5,50 \mu$ (1810 cm^{-1}) und ist der Carbonylfunktion der Anlagerungsverbindung zuzuordnen³⁴⁾.

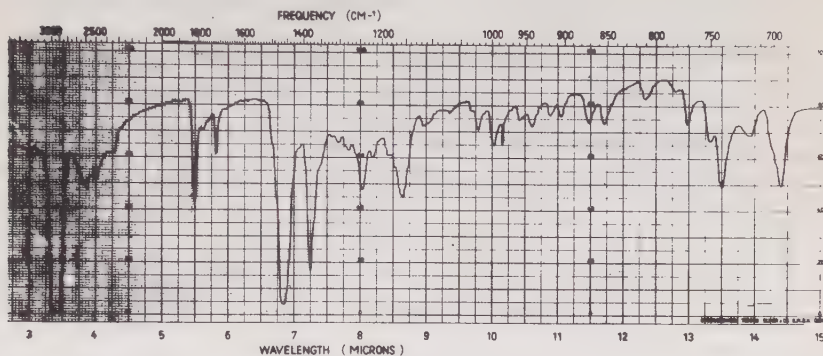


Abb. 5: IR-Spektrum von N,N,N-Benzyltrimethylcarbamoylammonium-chlorid (XXVI)
(Paraffin-Suspension)

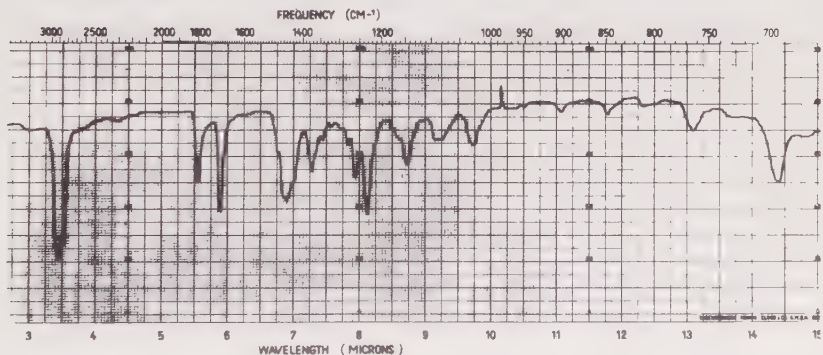
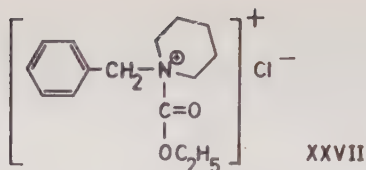


Abb. 6: IR-Spektrum von N-Benzyl-N-carbamoylpiperidinium-chlorid (XXVII)
(Paraffin-Suspension)



Die Lage einer Carbonylbande im Infrarot-Spektrum ist davon abhängig, welcher Anteil der "aufgerichteten" mesomeren Grenzstruktur der Carbonylfunktion zukommt^{39,40)}.



So ist z. B. die Carbonylbande von Säureamiden wegen deren ausgeprägter Resonanz durch eine Verschiebung zum Langwelligen aus der normalen Lage im Spektrum gekennzeichnet. Entsprechendes gilt für ein Urethan.



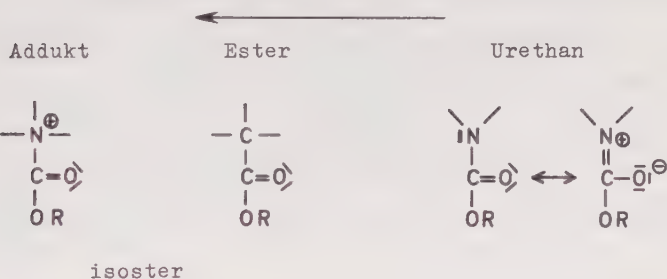
Besitzt nun die Anlagerungsverbindung aus Benzyl-dimethylamin und Chlorameisensäure-äthylester die postulierte Struktur XXVI, so sollte ihre Carbonylfunktion

39) H.A.STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße, 1959

40) KOJI NAKANISHI, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-Day, Inc., San Francisco and Nankodo Company Ltd., Tokyo 1962

im Vergleich zu dem Dimethylurethan im Spektrum bedeutend nach links verschoben erscheinen; denn der quartäre Stickstoff erlaubt keine Säureamid-Mesomerie mehr. Damit wäre die Carbonylfunktion mit der eines Esters vergleichbar und müßte in deren Bereich im Spektrum erscheinen. (Das Kation des Adduktes ist einem Ester isoster.) Darüberhinaus übt jedoch die positive Ladung am Stickstoff noch einen Feldeffekt aus und zieht die Elektronen der Carbonylgruppe an, so daß daraus eine weitere Verschiebung zum Kurzwelligen im Spektrum resultieren sollte.

Linksverschiebung der CO-Bande im IR-Spektrum:

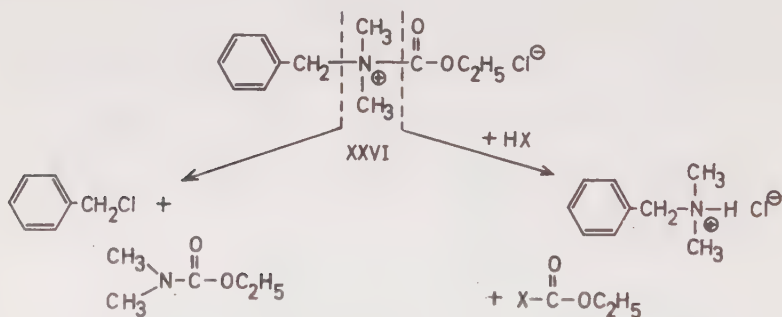


Die Lage der gefundenen Carbonylbande bei etwa 5,5 μ (1810 cm^{-1}) im IR-Spektrum entspricht nun diesen Überlegungen genau und kann somit als ein Beweis für die Konstitution der Anlagerungsverbindungen als Carbonamidium-Salze gelten.

Daß die isolierten Verbindungen ziemlich unbeständig sind, steht mit dieser Struktur in Einklang und hat die Ursache, daß die Carbonylfunktion zu keiner Mesomerie mit

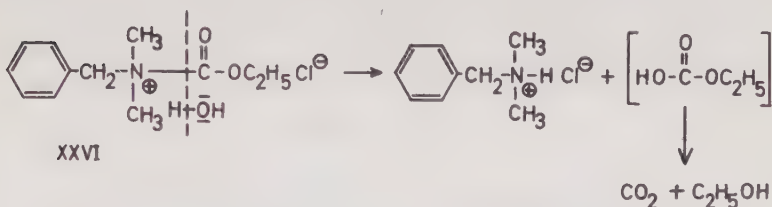
dem Stickstoff befähigt ist; denn dieser betätigt 4 σ -Bindungen. Daraus resultiert, daß die Addukte relativ energiereich sind; wie beschrieben zerfallen sie unter Energiegewinn durch Abspaltung des mesomeriestabilisierten Urethans.

Andererseits werden sie an der Luft durch Aufnahme von Feuchtigkeit zersetzt, wobei das Hydrochlorid des Ausgangsamins übrig bleibt. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß die Anlagerungsverbindungen auch das angelagerte Acylkation wieder abspalten, d. h. daß sie acylierend wirken können.

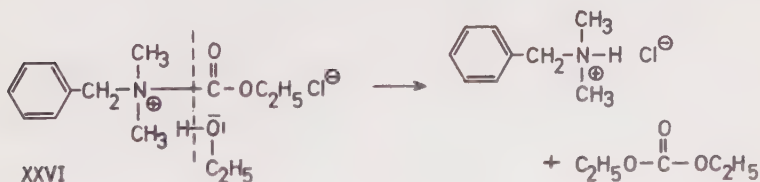


Drei Versuche bestätigten diese Eigenschaft. Der erste klärte die Reaktion der Addukte mit Wasser. Frisch hergestelltes N,N,N-Benzyltrimethyl-carbäthoxy-amidium-chlorid (XXVI) erlaubte, in größeren Mengen in Wasser eingetragen, den Nachweis von Kohlendioxid mit Barytwasser, von Alkohol durch die Jodoformprobe und als

Xanthogenat, sowie von Benzyldimethylamin-hydrochlorid. Den leicht verständlichen Vorgang kann man als Acylierung der Base Wasser formulieren. (Der gebildete Kohlensäure-monoäthylester zerfällt in CO_2 und Alkohol.)

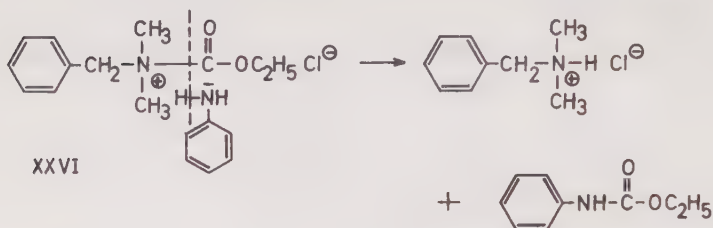


Mit Äthanol sollte entsprechend Kohlensäure-diäthylester (und Benzyldimethylamin-hydrochlorid) gebildet werden, was der zweite Versuch bestätigte. Auf das gleiche Addukt ließ ich bei -20° unter trockenem Stickstoff die äquivalente Menge absoluten Alkohol einwirken. Als unter Rühren Raumtemperatur erreicht war, hatten sich die erwarteten Produkte in guter Ausbeute gebildet.



Im dritten Versuch ließ ich auf die gleiche frisch hergestellte Anlagerungsverbindung Anilin in Äther ein-

wirken und konnte in hoher Ausbeute Benzyltrimethylaminhydrochlorid und N-Phenylurethan isolieren. Da die Reaktion bei -20° bis 0° durchgeführt wurde, war keine merkliche Spaltung des Adduktes in Benzylchlorid und Dimethylurethan eingetreten, die den Reaktionsablauf unübersichtlich gemacht hätte.



Diese Versuche zeigen in eindrucksvoller Weise, daß offenbar die Acylierungstendenz der Anlagerungsverbindung bedeutend größer ist, als die Tendenz zur Spaltung, wenn ein acylierbarer Stoff anwesend ist.

Im folgenden untersuchte ich nun, ob man Chlorameisensäure-äthylester auch an andere tertiäre Amine anlagern kann⁴¹⁾, oder ob die Bildung solcher Addukte an die Benzylstruktur gebunden ist. Würde es vielleicht gelingen,

41) Aromatische Chlorameisensäureester reagieren nach DRP 255942 (1911) der Farbenfabriken Bayer mit Trialkylaminen bei niedriger Temperatur zu Additionsprodukten, die beim Erwärmen unter Abspaltung von Alkylchlorid in Dialkylurethane übergehen.

Addukte von größerer Stabilität herzustellen?

Behält man zunächst die Benzylamin-Struktur bei, so ist von Interesse, welchen Einfluß Substituenten in p-Stellung am aromatischen System auf die Stabilität der Anlagerungsverbindungen ausüben. Das Addukt XXV des phenylogenen N,S-Acetals XI zerfiel ja bei Raumtemperatur sehr rasch; dies spiegelt sich auch im IR-Spektrum der bei -30° isolierten Substanz wider. (Abb.7)

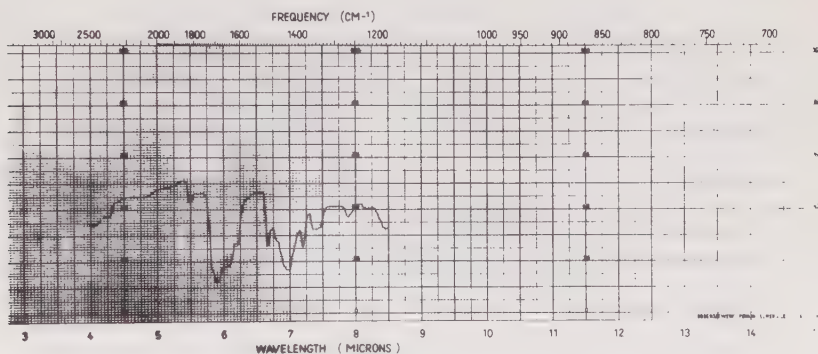
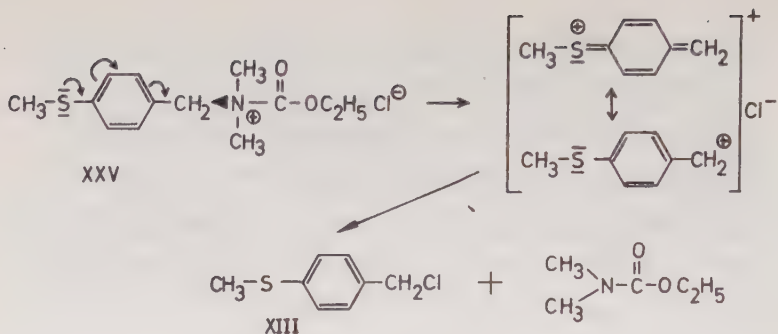


Abb. 7: IR-Spektrum von N,N,N-p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-carbäthoxyamidium-chlorid (XXV)
(Paraffin-Suspension)

Das Addukt XXVI aus Benzyl dimethylamin erwies sich hingegen als etwas stabiler. Das ist leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß die Methylmercapto-Gruppe als Substituent erster Ordnung die Elektronendichte des aromatischen Systems in p-Stellung erhöht und damit eine stärkere Polarisierung der Benzyl-Stickstoff-Bindung ermöglicht. So wird die Abspaltung des p-Methylmercaptobenzyl-Kations, das durch Mesomerie stabilisiert ist, erleichtert.



Ein Substituent erster Ordnung in p-Stellung am Benzylrest - das gleiche sollte für die o-Stellung gelten - vermindert also die Stabilität einer Anlageungsverbindung.

Dies bestätigte auch der Versuch, an p-Methoxybenzyl-dimethyl-amin⁴²⁾ (XXVIII) Chlorameisensäure-äthylester anzulagern, was bei -70° in quantitativer Ausbeute zu gelingen schien. Beim langsamen Aufwärmen verringerte sich jedoch die Menge des schönen farblosen Niederschlages wieder ziemlich rasch. Das IR-Spektrum (Abb.8) einer bei -40° entnommenen Probe in flüssigem Paraffin gibt den raschen Zerfall wieder; man erkennt eine starke Carbonylbande von Urethan bei etwa $5,84\ \mu$ ($1720\ \text{cm}^{-1}$) und eine schwächere bei etwa $5,60\ \mu$ ($1790\ \text{cm}^{-1}$), die dem Addukt XXIX zukommen dürfte.

42) M.TIFFENEAU, Bull.Soc.chim.France [4] 9, 827 (1911)

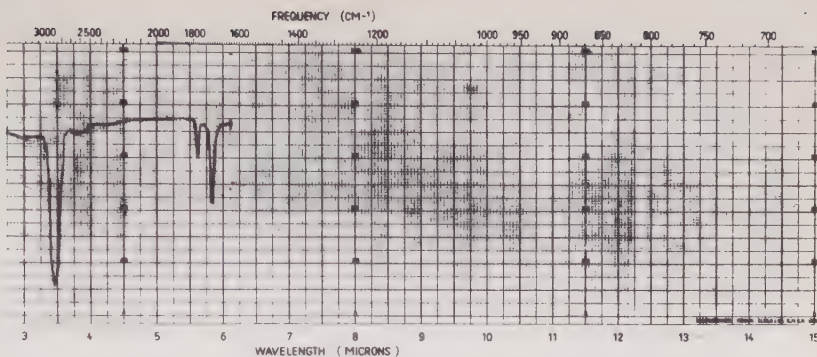
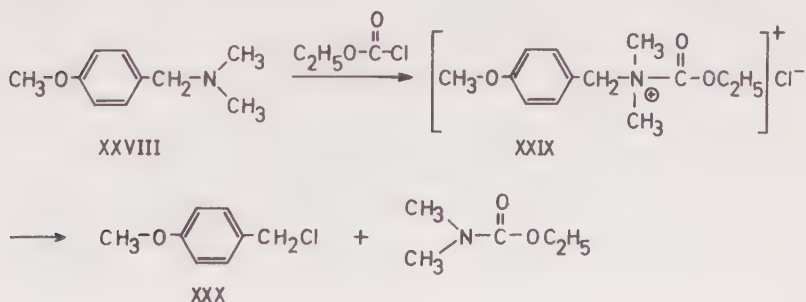


Abb. 8: IR-Spektrum von N,N-p-Methoxybenzyl-dimethyl-carbäthoxyamidium-chlorid (XXIX) (Paraffin-Suspension)

Die Chloridbestimmung des bei 0° hinterbliebenen und im Wasserstrahlvakuum getrockneten Restes entsprach annähernd dem berechneten Gehalt. Die Aufarbeitung des Filtrates lieferte erwartungsgemäß p-Methoxybenzylchlorid⁴³⁾ (XXX) und Dimethylurethan als Spaltprodukte.



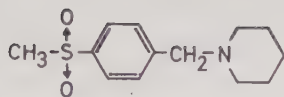
43) S.CANNIZZARO u. C.BERTAGNINI, Liebigs Ann.Chem. 98, 191 (1856)

Daß p-Dimethylaminobenzyl-dimethyl-amin mit Chlorameisensäure-äthylester überhaupt keine Anlagerungsverbindung ergab, sondern spontan spaltete¹²⁾, kann in diesem Zusammenhang gesehen nicht verwundern. Die Dimethylaminogruppe, die als Substituent erster Ordnung noch wesentlich stärker wirksam ist als z. B. die Methoxygruppe, erlaubt zweifellos nicht die Existenz einer Additionsverbindung. Deshalb wurde davon abgesehen, eine solche eventuell bei tiefen Temperaturen zu fassen. Ihr Nachweis wäre nur durch ein IR-Spektrum möglich gewesen, bei dessen Aufnahme das Addukt sicher zerfallen wäre.

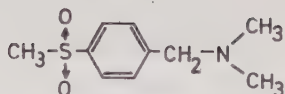
Es wurde vielmehr versucht, durch einen Substituenten zweiter Ordnung in p-Stellung zum Benzylrest die Stabilität einer Anlagerungsverbindung zu erhöhen. Dazu bot sich die Oxidation der Methylmercaptogruppe zum Sulfon gewissermaßen an. Ich oxidierte p-Methylmercaptobenzylchlorid(XIII) mit Wasserstoffperoxid in Eisessig⁴⁴⁾. Das so erhaltene p-Methylsulfonylbenzylchlorid⁴⁵⁾ (XXXI) konnte mit Piperidin in hoher Ausbeute zu dem noch nicht beschriebenen N-p-Methylsulfonylbenzyl-piperidin (XXXII) umgesetzt werden. Mit Dimethylamin wurde entsprechend p-Methylsulfonylbenzyl-dimethyl-amin (XXXIII) erhalten.

44) H.BÖHME, Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 1610 (1936)

45) M.W.GOLDBERG u. L.M.JAPOLSKY (Hoffmann-LaRoche Inc.)
U.S. 2, 624, 738, 6.Jan. 1953

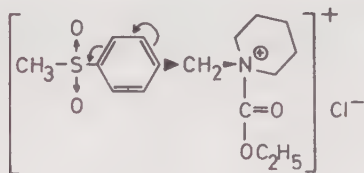


XXXII



XXXIII

Falls es nun gelänge, an XXXII Chlorameisensäure-äthylester anzulagern, so sollte das entstehende Addukt XXXIV geringere Zerfallstendenz besitzen, weil die Sulfongruppe über das aromatische System der Polarisierung der Benzyl-Stickstoff-Bindung entgegenwirken sollte.



XXXIV

Die Anlagerung von Chlorameisensäure-äthylester an die tertiäre Aminogruppe bereitete jedoch große Schwierigkeiten. Einmal erwies sich das Benzylpiperidin durch seine Sulfongruppe als schwer ätherlöslich, was sich bei tiefen Temperaturen besonders ungünstig bemerkbar machte; zum anderen war trotz der vielfachen Versuche, auch mit großem Chlorameisensäure-äthylester-Überschuß und bei Raumtemperatur keine Reaktion zu beobachten.

Es wurde stets in hohen Ausbeuten das Ausgangsmaterial rein zurückgewonnen; nicht einmal Hydrochlorid-Bildung war eingetreten, was zu zeigen scheint, daß offenbar die Sulfongruppe den Amincharakter der Verbindung abschwächt. Im Filtrat eines Ansatzes, der über Nacht bei -40° stehengeblieben war, fanden sich schließlich beträchtliche Mengen eines farblosen Niederschlages, der sich nach Absaugen als äußerst hygroskopisch erwies und das gesuchte Addukt XXXIV zu sein schien.

Die Anlagerung wurde daraufhin in der Weise durchgeführt, daß die ätherische Lösung des Amins XXXII bei Raumtemperatur mit der zehnfachen Menge von Chlorameisensäure-äthylester versetzt unter Rühren sofort auf -50° abgekühlt und über Nacht stengelassen wurde. Anderentags war die Temperatur auf 0° angestiegen und XXXIV hatte sich in hoher Ausbeute gebildet. Der Chlorid- und Stickstoffgehalt erwiesen Identität und Reinheit; das IR-Spektrum zeigte erwartungsgemäß, daß XXXIV tatsächlich stabiler ist als die bisher dargestellten Anlagerungsverbindungen. Neben einer scharfen, gutausgebildeten Carbonylbande des Adduktes bei $5,52 \mu$ (1810 cm^{-1}) ist nur die Andeutung einer Carbonylbande des Urethans XXXV bei $5,85 \mu$ (1710 cm^{-1}) zu erkennen. (Abb. 9)

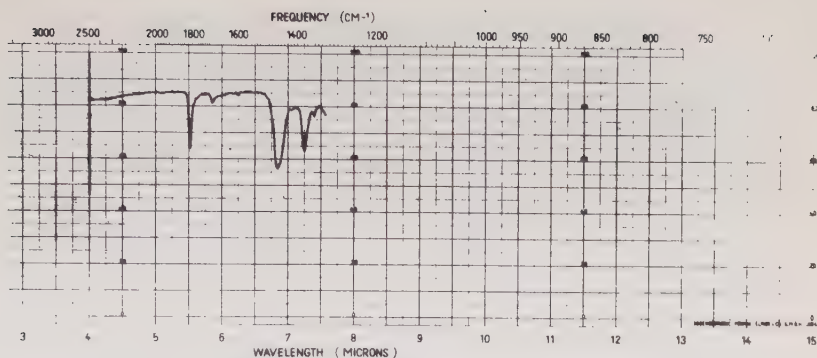
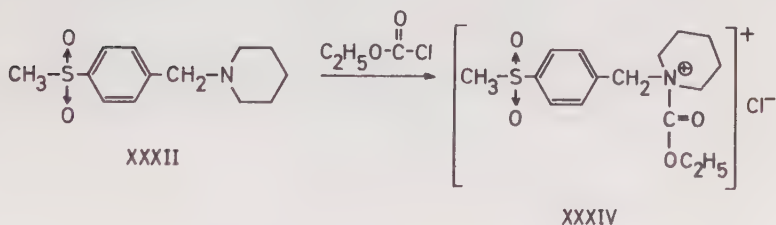


Abb. 9: IR-Spektrum des N-p-Methylsulfonylbenzyl,
N-carbäthoxy-piperidinium-chlorids (XXXIV)
(Paraffin-Suspension)



Um die Spaltung des Adduktes zu erreichen, wurde in einer (gut getrockneten und von trockenem Stickstoff durchströmten) Pyrolyse-Apparatur⁴⁶⁾ auf 100° erhitzt. Als Spaltprodukte wurden N-Carbäthoxy-piperidin (XXXV) durch ein IR-Spektrum (Abb.10) identifiziert sowie p-Methylsulfonylbenzylchlorid (XXXI) durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit authentischer Substanz.

46) E.RITTER, Dissertation Marburg 1964

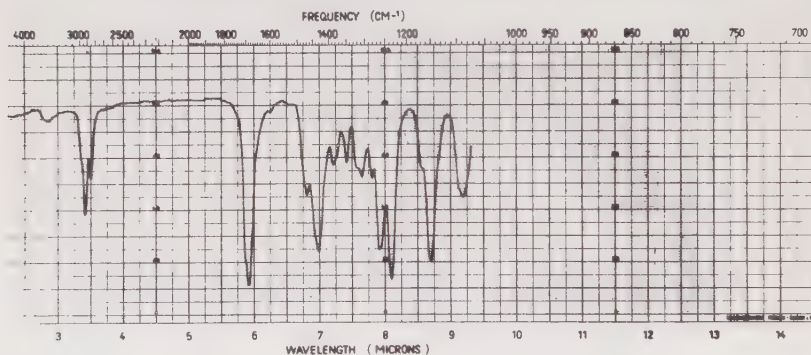
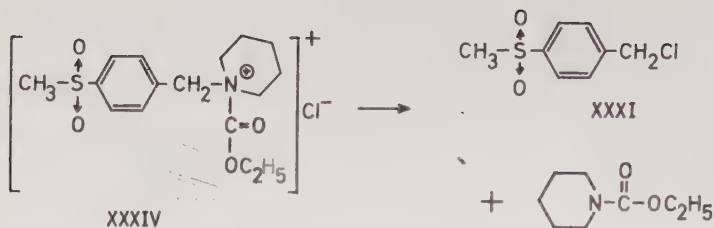


Abb. 10: IR-Spektrum von N-Carbäthoxy-piperidin (XXXV)
(Film)

Die Stabilität der bisher gewonnenen Anlagerungsverbindungen wurde also (wenn man Ausschluß von Feuchtigkeit voraussetzt) durch ihre Tendenz zu spalten bestimmt. Da hierbei stets der Benzylrest abgespalten wurde, sollten andere tertiäre Amine ohne Benzylstruktur mit Chlorameisensäure-äthylester vielleicht stabilere Addukte liefern⁴¹⁾.

Ein Versuch, bei tiefen Temperaturen an Triäthylamin Chlorameisensäure-äthylester anzulagern, war aber

wenig erfolgreich. Es wurden nur geringe Mengen eines farblosen Niederschlages erhalten, der sich nach Isolierung als ziemlich reines Triäthylamin-hydrochlorid erwies. Ein IR-Spektrum zeigte keine Carbonylbande.

Günstigere Ergebnisse hatte dagegen ein Versuch, Chlorameisensäure-äthylester an N-Äthyl-piperidin anzulagern. Bei -80° bildete sich ein farbloser Niederschlag in großer Menge. Das IR-Spektrum (Abb. 11) einer Probe, die bei dieser Temperatur entnommen wurde, zeigte eine starke Carbonylbande bei $5,55 \mu$ (1800 cm^{-1}), die das Vorliegen der Anlagerungsverbindung XXXVI beweist.

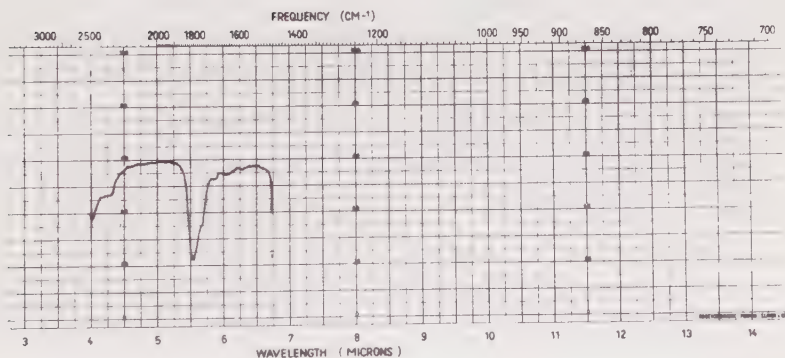
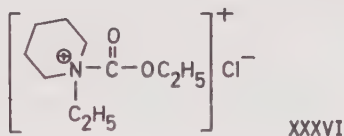


Abb. 11: IR-Spektrum von N-Äthyl, N-carbäthoxy-piperidinium-chlorid (XXXVI) (Paraffin-Suspension)

Die Bande ist allerdings ziemlich breit und hat bei etwa $5,67 \mu$ (1750 cm^{-1}) eine deutliche Schulter, die für die Anwesenheit von Chlorameisensäure-äthylester in freier Form spricht. Das ist aber insofern verständlich, als die Probe dem Reaktionsgemisch entnommen wurde.

Bei Raumtemperatur abgesaugt und getrocknet, erwies sich das Addukt jedoch nicht als sehr beständig.

Damit wurde dieser wenig aussichtsreiche Weg verlassen und versucht, stabile Anlagerungsverbindungen durch Zusatz von Lewis-säuren als Anionenkomplex-Bildner zu erhalten.

Ich setzte zunächst Aluminiumchlorid ein, um also das komplexe Tetrachloroaluminat-Ion zu erhalten. Laut Versuchen von RENNIE⁴⁷⁾ reagiert Chlorameisensäure-äthylester stürmisch mit Aluminiumchlorid. Bei -75° tritt jedoch keine Reaktion ein, so daß ich bei dieser Temperatur genau stöchiometrische Mengen von Aluminiumchlorid und Chlorameisensäure-äthylester in Äther einwiegen konnte. Unter Rühren ließ ich dann die äquimolare Menge Benzyldimethylamin in Äther zutropfen und erhielt in großer Menge eine leicht gelblich gefärbte Fällung, die einheitlich und kristallin aussah. Bei Erwärmung auf Raumtemperatur trat jedoch sehr schnell Zerfall zu

47) E.H.RENNIE, J.chem.Soc. [London] 41, 33 (1882)

einer bräunlichen, mit Äther nicht mischbaren Flüssigkeit ein.

Aluminiumchlorid schien somit als Komplexbildner wenig geeignet zu sein. Die folgenden Versuche führte ich daher mit Antimonpentachlorid durch, um also, in Analogie zu den Ergebnissen von KLAGES und ZANGE³³⁾ komplexe Hexachloroantimonat-Salze zu erhalten.

Erfolgreich und in quantitativer Ausbeute verlief die Darstellung von N,N,N-Benzyltrimethyl-carbäthoxyamidium-hexachloroantimonat (XXXVII) aus äquimolaren Mengen von Benzyltrimethylamin, Chlorameisensäure-äthylester und Antimonpentachlorid bei -80° in Äther. Es zeigte sich, daß das komplexe Hexachloroantimonat-Ion die Stabilität der Anlagerungsverbindung tatsächlich beträchtlich erhöht. Die erhaltene gelbliche, feinkristalline Substanz erwies sich als beständig, kaum hygroskopisch und analysenrein. Am eindrucksvollsten geht die Stabilität aus dem IR-Spektrum (Abb.12) hervor, das im Carbonylbereich nur eine stark ausgebildete, scharfe Bande bei $5,48 \mu$ (1820 cm^{-1}) zeigt, was gleichzeitig wieder die richtige Zuordnung und Interpretation dieser Bande erweist.

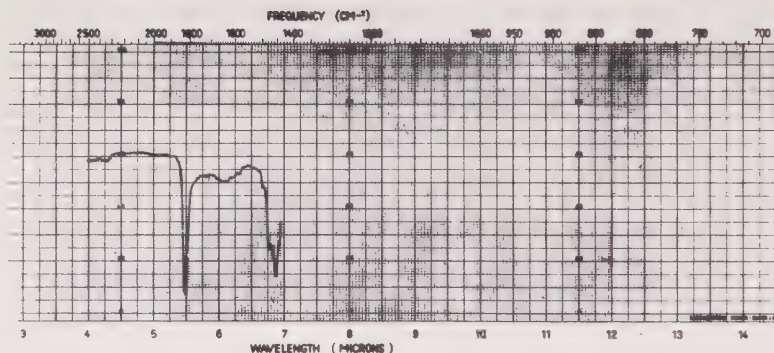
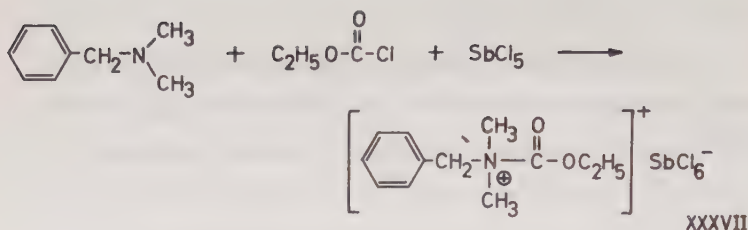


Abb. 12: IR-Spektrum von N,N,N-Benzyltrimethyl-carbäthoxyamidium-hexachloroantimonat (XXXVII) (Paraffin-Suspension)

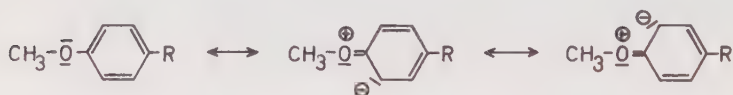
Aus p-Methylmercapto- (XI) und p-Methoxybenzyl-dimethyl-amin (XXVIII) durch Antimonpentachlorid-Zusatz stabilere Anlagerungsverbindungen zu erhalten, gelang jedoch nicht. Die bei -80° zunächst gebildeten gelblichen, festen Produkte färbten sich schon ab -60° rötlich bis bräunlich und zersetzen sich bald zu zähen, dunklen Harzen, ganz ähnlich wie beim Einsatz von Aluminiumchlorid.

Da Äther bei Raumtemperatur mit Antimonpentachlorid reagiert, glaubte ich zunächst, die Mißerfolge lägen am Lösungsmittel, jedoch die Auswahl erwies sich nicht als groß: Methylenchlorid und Chloroform, die für das Arbeiten mit Antimonpentachlorid geeignet sind, spalten nämlich die Anlagerungsverbindungen aus Chlorameisensäure-äthylester und tertiärem Benzylamin spontan, so daß gar kein Addukt sichtbar wird. Ein eigens zu diesem Zweck durchgeführter Versuch ergab nur die üblichen Spaltprodukte und erwies damit, daß polare Lösungsmittel die Spaltung der Addukte beschleunigen, was aufgrund von Reagenzglasversuchen mit Acetonitril und Dimethylformamid schon früher vermutet worden war.

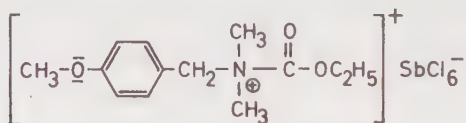
So schieden auch für die Darstellung komplexer Addukte Methylenchlorid und Chloroform als Lösungsmittel aus. Benzol und Petroläther bieten gegenüber Äther keine Vorteile, da sie ebenso mit Antimonpentachlorid reagieren. Tetrachlorkohlenstoff wäre ideal, da er nicht mit Antimonpentachlorid reagiert und Anlagerungsverbindungen in ihm etwa ebenso beständig sind wie in Äther. Er hat nur den Nachteil, bei -23° zu erstarren.

Dennoch wurde Tetrachlorkohlenstoff nach Destillation über Phosphorpentoxid als Lösungsmittel versucht, und zwar bei etwa -30° (die Gefrierpunktserniedrigung der gelösten Stoffe erlaubte diese Temperatur), jedoch auch erfolglos. Man erhielt nur dunkelrotbraune Schmierer.

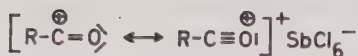
Schließlich wurde wieder Äther als Lösungsmittel verwandt und das bei -80° entstandene, gelbliche, homogene Produkt aus Antimonpentachlorid, Chlorameisensäure-äthylester und p-Methoxybenzyl-dimethyl-amin (XXVIII) an der Ölpumpe sieben Stunden bei -80° vom Äther abgesaugt. Das dann trocken erscheinende Produkt wurde jedoch bei etwa -50° wieder dunkel und schmierig. Das scheint, ebenso wie der Versuch in Tetrachlorkohlenstoff zu zeigen, daß nicht die Lösungsmittel, sondern der Substituent in p-Stellung für die Zersetzungsreaktionen verantwortlich ist. Denn die Methoxygruppe als Substituent erster Ordnung aktiviert ja das aromatische System und macht es damit leicht einer Acylierungsreaktion zugänglich.



Andererseits sollte das bei tiefer Temperatur zunächst gebildete komplexe Addukt

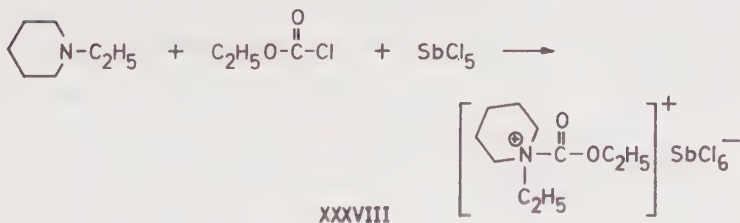


ein besonders starkes Acylierungsmittel darstellen, vergleichbar etwa mit den komplexen Carboxonium-Salzen,



die bei Friedel-Crafts-Reaktionen aus Acylhalogeniden mit Komplexbildnern entstehen (hier $SbCl_5$). So würde verständlich, daß sich das komplexe Addukt oberhalb einer bestimmten Temperatur selbst acylieren kann, was seine Isolierung mithin unmöglich machte. Daß sich Aluminiumchlorid für die Darstellung komplexer Addukte nicht eignete, kann man ebenso erklären.

Diese Schwierigkeit war bei den einfachen tertiären Aminen, mit denen KLAGES und ZANGE³³⁾ arbeiteten, nicht aufgetreten; und so war es nicht weiter erstaunlich, daß Äthylpiperidin mit Chlorameisensäure-äthylester und Antimonpentachlorid eine definierte und stabile Anlageungsverbindung (XXXVIII) ergab, deren IR-Spektrum wieder eine charakteristische Carbonylbande bei $5,53 \mu$ (1810 cm^{-1}) zeigte (Abb. 13).



(Der Versuch gelang sowohl in Äther als auch in Tetrachlorkohlenstoff).

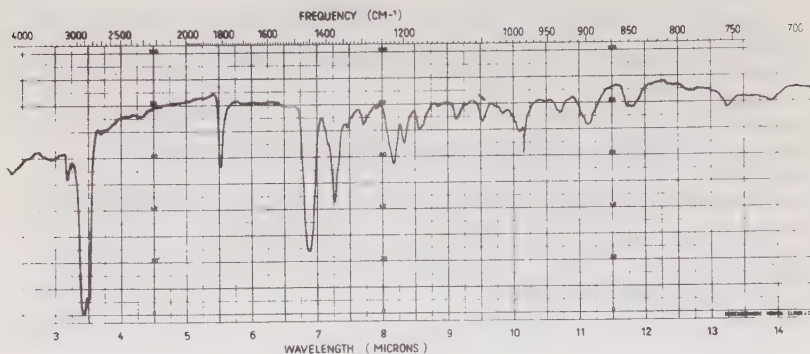


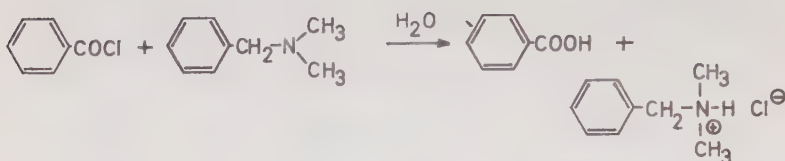
Abb. 13: IR-Spektrum von N-Äthyl, N-carbäthoxyamidium-hexachloroantimonat (XXXVIII)
(Paraffin-Suspension)

Über die Einwirkung von Chlorameisensäure-äthylester auf tertiäre Benzylamine unter wasserfreien Bedingungen ist somit zusammenfassend folgendes zu sagen: Das Reagenz lagert sich an das unverbundene Elektronenpaar des Stickstoffs an, und man erhält leidlich stabile Addukte vom Typ eines Amidiums Salzes. Die Konstitution wurde durch die Lage der Carbonylbande im IR-Spektrum und durch das Reaktionsverhalten dieser Verbindungen bewiesen. Sie zerfallen nämlich unter Energiegewinn durch Abspaltung von Urethan in Benzylchloride und sind damit als Sonderfall einer faßbaren Zwischenstufe zu betrachten, die man bei allen Aminoal- und Acetalspaltungen mit Säurehalogeniden als ersten Reaktionsschritt postuliert.

Ferner zeigen diese Addukte starkes Acylierungsvermögen, d. h. sie spalten das angelagerte Acyl-Kation, wenn ein acylierbarer Stoff anwesend ist, leicht wieder ab. Substituenten erster (oder zweiter) Ordnung in p-Stellung am Benzylrest vermindern (oder erhöhen) erwartungsgemäß die Stabilität der Addukte durch erhöhte (oder verminderte) Spaltungstendenz. Die Stabilisierung durch das komplexe Hexachloroantimonat-Ion war nur im Falle des unsubstituierten tertiären Benzylamins möglich.

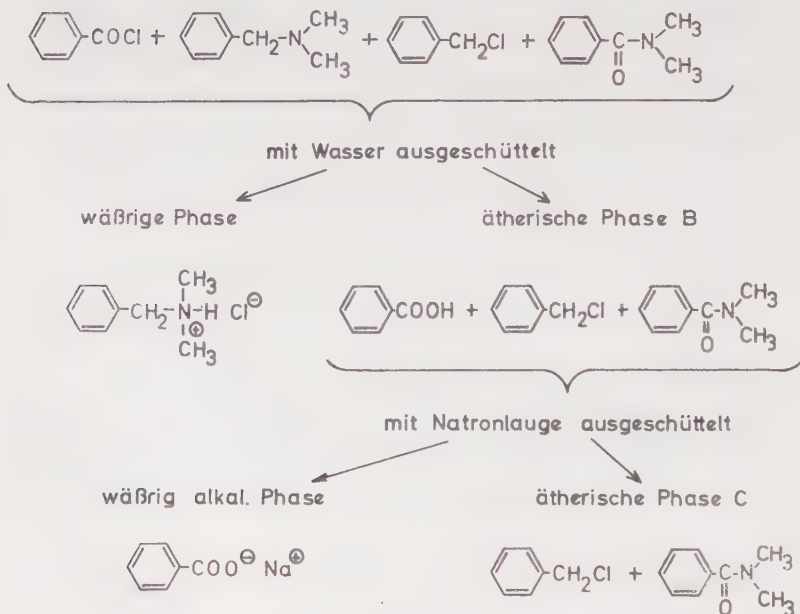
Benzoylchlorid hatte, wie ein Vorversuch zeigte, kein Addukt mit dem phenylogen N,S-Acetal XI ergeben. Dennoch versuchte ich, in geschlossener Apparatur in Äther bei tiefen Temperaturen Benzoylchlorid an Benzyltrimethylamin anzulagern. Nach sechs Stunden war aber nur eine geringfügige Fällung entstanden, deren IR-Spektrum keine Carbonylbande zeigte. Der Schmelzpunkt von 175° ergab vielmehr, daß Benzyltrimethylamin-hydrochlorid vorlag. Das Filtrat wurde vier Wochen lang bei Raumtemperatur verschlossen aufbewahrt, um feststellen zu können, ob Benzoylchlorid unter diesen Bedingungen das tertiäre Benzylamin vielleicht spalten würde. Falls dann teilweise Spaltung eingetreten war, sollte die ätherische Lösung Benzoylchlorid (Sdp. 195°), Benzylchlorid (Sdp. 179°), Benzyltrimethylamin (Sdp. 182°) und Dimethylbenzamid (Sdp. $272-273^{\circ}$) enthalten. Die Trennung der Produkte sollte durch Ausschütteln erfolgen. Beim Behandeln der äthe-

rischen Lösung mit Wasser sollte aus Benzoylchlorid und dem Amin Benzoesäure und Amin-hydrochlorid entstehen, das, in der wäßrigen Phase gelöst, abgetrennt werden könnte.



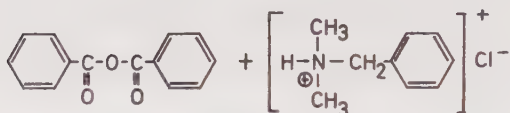
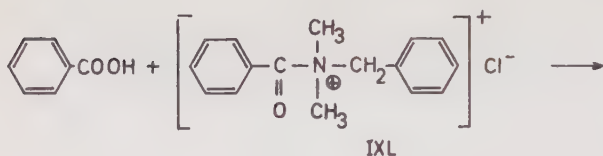
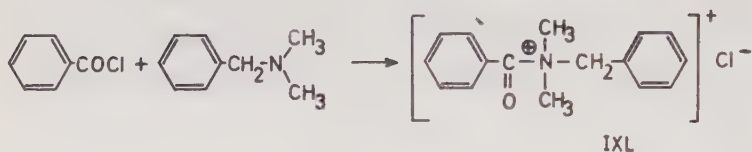
Mit Natronlauge sollte dann anschließend die Benzoesäure der Ätherphase entzogen werden, so daß diese schließlich nur noch Benzylchlorid und Dimethylbenzamid enthielte, die destillativ zu trennen wären.

ätherische Lösung A



Die Durchführung der Trennung zeigte jedoch, daß Benzoylchlorid das tertiäre Amin nicht gespalten hatte; denn es wurde weder Benzylchlorid noch Dimethylbenzamid erhalten. Während die wäßrige Ausschüttelung etwa ein Drittel des Amins zurücklieferte, wurden auch nur minimale Mengen von Benzoesäure aus der wäßrig alkalischen Phase gewonnen. Die ätherische Phase C lieferte aber in großer Menge einen festen Rückstand, der sich als stickstofffrei erwies und als reines Benzoesäureanhydrid identifiziert werden konnte. Wie weitere Versuche lehrten, kann man also reines Benzoesäureanhydrid in hoher Ausbeute so darstellen, daß man Benzoylchlorid in Äther gelöst mit einem halben Äquivalent Natriumhydroxid in Wasser schüttelt, wenn eine kleine Menge Benzyltrimethylamin, gewissermaßen als Katalysator, anwesend ist. (Ohne den katalytischen Aminzusatz wird in ungleich langsamerer Reaktion Benzoylchlorid zu Benzoesäure hydrolysiert.)

Der erforderliche Aminzusatz gestattet die Vermutung, daß trotz der Anwesenheit von Wasser der Reaktionsablauf über eine Anlagerungsverbindung nach Art des Benzamidiums (IXL) erfolgt, deren starkes Acylierungsvermögen ja bekannt ist und das hier die Acylierung der Benzoesäure ermöglicht:



Dieser Darstellungsweg steht in Einklang mit einer mir nachträglich bekannt gewordenen Untersuchung von SMALLEY und SUSCHITZKY⁴⁸⁾, die Benzoesäureanhydrid aus Benzoylchlorid und Natriumbenzoat in Gegenwart eines 3-Aminopyridins gewannen, wobei das acylierende Agens das Acylpyridiniumsalz sein dürfte.

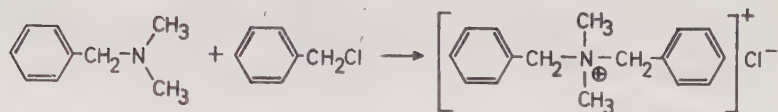
48) R.K.SMALLEY und H.SUSCHITZKY, J.chem.Soc. [London] 1964, 755

Benzoylchlorid hatte sich bei Zimmertemperatur in Äther nicht an Benzyldimethylamin angelagert und hatte dieses auch nicht zu spalten vermocht. Der Darstellungsweg für Benzoessäureanhydrid weist aber auf die Wahrscheinlichkeit einer Anlagerungsverbindung hin, und außerdem war Benzyldimethylamin ja durch Chlorameisensäure-äthylester zu spalten gewesen. Ferner ist die Spaltung durch Erhitzen von tertiären Benzylaminen mit Säurechloriden und -anhydriden im Bombenrohr bekannt^{49,50}). Durch verschärfte Reaktionsbedingungen sollte man also Benzoylchlorid, das offenbar träger als Chlorameisensäure-äthylester reagiert, doch mit Benzyldimethylamin und erst recht mit seinem p-substituierten Homologen, dem phenylogenen N,S-Acetal XI zur Reaktion bringen können. Ich ließ daher unter wasserfreien Bedingungen in siedendem Acetonitril Benzoylchlorid auf die äquivalente Menge Benzyl-dimethylamin einwirken. Nach 24-stündigem Erhitzen unter Rückfluß ergab die destillative Aufarbeitung des Reaktionsgemisches aber keine getrennten Fraktionen sondern ein Substanzgemisch, das zum Teil kristallin erstarrte, nach Benzoylchlorid roch und sehr hygroskopisch zu sein schien. Ein IR-Spektrum des Destillates in Paraffinsuspension zeigte neben der Carbonylbande des Benzoylchlorids eine sehr starke Säureamidbande. Da das Destillat also offenbar Dimethylbenzamid enthielt, hatte tatsächlich Spaltung

-
- 49) M. TIFFENEAU u. K. FUHRER, Bull. Soc. chim. France [4] 15, 162 (1914)
50) G. DREFAHL, H. LÜCKERT u. W. KÖHLER, J. prakt. Chem. [4] 11, 341 (1960)

stattgefunden. Dennoch machte die Deutung der Versuchsergebnisse Schwierigkeiten, denn der feste, kristalline, sehr hygroskopische Anteil des Destillats war nicht Dimethylbenzamid; er war vielmehr wasserlöslich, ätherunlöslich und enthielt Chloridionen, besaß also offensichtlich Salzcharakter.

Durch Variation der Reaktionsbedingungen gelang es nun, dieses Salz in reiner Form zu erhalten. Ich erhitzte die Komponenten zwölf Stunden in wenig Acetonitril und destillierte dann trockenen Äther in die klare Lösung. Nach anfänglicher Trübung entstanden etwa innerhalb einer halben Stunde schöne, farblose Kristallnadeln in großer Menge, die unter wasserfreien Bedingungen isoliert wurden. Ihr IR-Spektrum enthielt keine Carbonylbande. Die Substanz löste sich unter neutraler Reaktion sehr gut in Wasser, ihr Chloridgehalt konnte nach Mohr titriert werden. Es handelte sich aber nicht um ein Amin-hydrochlorid, denn der Versuch, die freie Base aus der alkalisierten wäßrigen Lösung auszuäthern, mißlang. Es sollte daher ein quartäres Salz vorliegen; der Chloridgehalt stimmte genau für Dibenzyl-dimethyl-ammonium-chlorid (XL). Dieses konnte sich aus Benzyldimethylamin und Benzylchlorid gebildet haben, das durch Spaltung entstanden war.



XL

War die Formulierung des Reaktionsablaufes richtig - und dafür sprach, daß das Filtrat noch Benzoylchlorid enthielt - so sollte bei Einsatz von nur einem halben Äquivalent Säurechlorid das gleiche Salz entstehen und aus dem Filtrat Dimethylbenzamid zu gewinnen sein. Das war in der Tat der Fall. Das Säureamid wurde in reiner Form erhalten und seine Identität durch Mischschmelzpunkt und Elementaranalyse bestätigt. Das quartäre Salz XL aber wurde unter gleichen Versuchsbedingungen auch aus Benzylchlorid und Benzyl-dimethyl-amin dargestellt, beide Salze hatten den gleichen Schmelzpunkt von 192° und ergaben die gleiche Elementaranalyse, die mit den berechneten Werten übereinstimmte. Damit hätte man die Identität des Dibenzyl-dimethyl-ammonium-chlorids wohl als gesichert betrachten können, läge nicht der Schmelzpunkt, mit den Angaben der Literatur verglichen, um etwa 100° zu hoch. STEVENS und THOMSON⁵¹⁾, die das Salz

51) T.S.STEVENS u. T.THOMSON, J.chem.Soc. [London] 1932, 1936

erstmalig aus Benzylchlorid und Benzyl-dimethyl-amin in Benzol darstellten, gaben einen Schmelzpunkt von 93-95° an, GRAYMORE⁵²⁾ 85-90°, und bei KANTOR und HAUSER⁵³⁾, die das quartäre Salz XL ebenfalls aus Benzylchlorid und Benzyl-dimethyl-amin durch Ausfällen mit Äther erhielten, schmolz dasselbe bei 94-95°. Ich möchte diese Differenz damit erklären, daß das Salz sehr hygroskopisch ist und es den zitierten Autoren deshalb nicht gelang, dasselbe durch Umkristallisieren rein und trocken zu erhalten. In den hier beschriebenen Versuchen fiel das Salz hingegen sofort analysenrein und trocken an und brauchte nicht umkristallisiert zu werden.

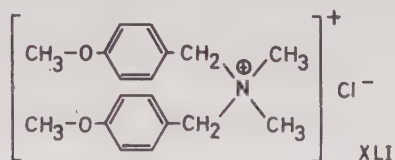
Damit war nun eine einfache Methode gefunden, tertiäre Benzylamine mit Benzoylchlorid zu spalten, ohne die Spaltprodukte durch fraktionierte Destillation trennen zu müssen, da sich das entstehende Alkylhalogenid mit dem Ausgangsamin zu einem ausfällbaren quartären Salz umsetzte. Auf p-Methoxy- und p-Methylmercaptobenzyl-amine übertragen, sollte diese Methode zu noch nicht beschriebenen quartären Salzen führen.

Durch Spaltung von p-Methoxybenzyl-dimethyl-amin (XXVIII), N-p-Methylmercaptobenzyl-morpholin (XXI) und N-p-Methylmercaptobenzyl-piperidin (XX) mit je einem halben Äquivalent Benzoylchlorid wurden folgende quartäre Salze dargestellt:

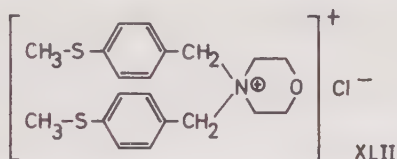
52) J. GRAYMORE, J. chem. Soc. [London] 1941, 39-41

53) S. W. KANTOR u. C. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 73, 4122 (1951)

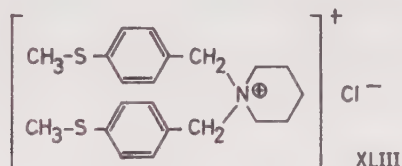
Di-p-Methoxybenzyl-dimethyl-ammonium-chlorid (XLI)



N,N-Di-p-methylmercaptobenzyl-morpholinium-chlorid (XLII)



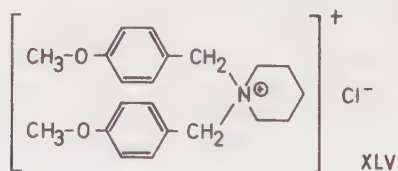
N,N-Di-p-methylmercaptobenzyl-piperidinium-chlorid (XLIII)



XLIII wurde jedoch auf anderem Wege erhalten: Ich wollte versuchen, ob N-p-Methylmercaptobenzyl-piperidin (XX) als Vertreter der leichter spaltbaren tertiären Benzylamine auch in Methylenchlorid bei Raumtemperatur durch Benzoylchlorid gespalten würde. Nach eintägigem Stehenlassen lieferte die fraktionierte Destillation der mutmaßlichen Spaltprodukte an der Ölpumpe aber wieder

keine einheitlichen Fraktionen sondern ein Substanzgemisch. Goß man das Destillat jedoch unter Rühren in absoluten Äther, so fiel ein farbloses Salz aus, das nach kurzer Zeit kristallin wurde und das, isoliert, den für das quartäre Salz berechneten Chlorid- und Stickstoffgehalt besaß und dessen Eigenschaften mit denen der anderen quartären Salze übereinstimmten. Aus dem Filtrat konnte N-Benzoyl-piperidin gewonnen werden, das durch Schmelzpunkt und Stickstoffgehalt identifiziert wurde.

Auch durch Spaltung mit Chlorameisensäure-äthylester sollte man in der oben beschriebenen Weise zu quartären Salzen kommen können: Aus N-p-Methoxybenzylpiperidin⁵⁴⁾ (XLIV) wurde mit einem halben Äquivalent Chlorameisensäure-äthylester in Acetonitril und durch Fällen mit Äther N,N-Di-p-methoxybenzyl-piperidiniumchlorid (XLV) hergestellt.



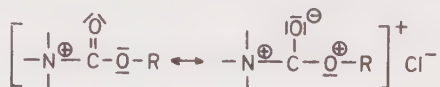
War das phenyloge N,S-Acetal XI und andere tertiäre Benzylamine leicht durch Chlorameisensäure-äthylester und bei längerem Erwärmen auch durch Benzoylchlorid zu

54) W.KÖNIGS u. K.BERNHART, Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 499 (1908)

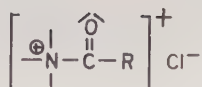
Auch N-p-Methylmercaptobenzyl-piperidin (XX) wurde bei -50° in Äther mit Acetylchlorid umzusetzen versucht, es konnte aber wiederum keine Anlagerungsverbindung gefaßt werden.

Addukte aus tertiären Benzylaminen und Acetylchlorid sind also offenbar so unbeständig, daß sie nicht isoliert werden können. Es tritt aber Spaltung ein, und zwar leichter als mit Benzoylchlorid. Dennoch ist Benzoylchlorid als Reagenz für Spaltungen, die nicht spontan eintreten, dem Acetylchlorid vorzuziehen, da dieses relativ leicht zersetzlich ist.

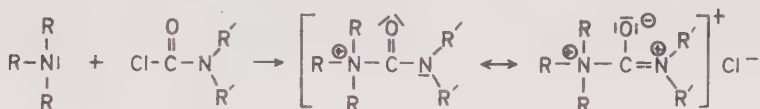
Daß nur Chlorameisensäure-äthylester isolierbare Addukte vom Typ der Amidiumsalze lieferte - im Gegensatz zu Acetylchlorid und Benzoylchlorid - kann man damit erklären, daß die Carbonylgruppe der gefaßten Addukte noch zu einer Mesomerie mit dem benachbarten Sauerstoff befähigt ist, einem Ester vergleichbar, mit dem die Addukte isoster sind.



Diese Mesomeriemöglichkeit entfällt aber bei Addukten mit Säurechloriden, die den Ketonen isoster sind, wodurch dieselben instabiler sein dürften.

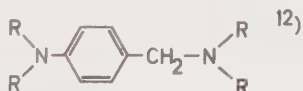


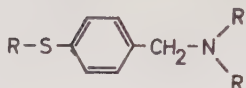
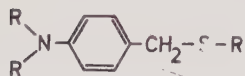
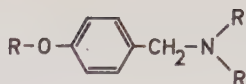
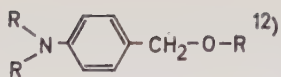
Andererseits, so könnte man folgern, sollten vielleicht Addukte mit Carbaminsäurechloriden, monoquartäre Harnstoffe also, erhöhte Stabilität besitzen, da sie wieder zu einer Säureamid-Mesomerie befähigt wären.



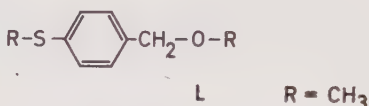
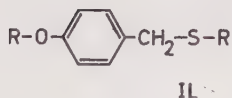
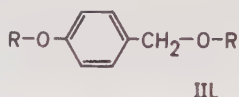
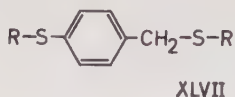
Versuche, derartige Addukte darzustellen, waren aber nicht erfolgreich. N,N-Dimethylcarbaminsäurechlorid reagierte nicht mit Benzyl-dimethyl-amin in Äther und auch nicht in der Siedehitze in Acetonitril als Lösungsmittel, weshalb dieser Gedanke nicht weiter verfolgt wurde.

Betrachtet man den Kreis der phenylogenen Acetale mit den Heteroatomen N, O und S, so sind bisher folgende durch Säurechloride gespalten worden:





Es bleiben mithin noch zu spalten übrig:



Inwieweit die phenylogenen Verbindungen XLVII - I noch mit Acetalen und Mercaptalen vergleichbar sind, sollte die Möglichkeit ihrer Spaltung ergeben. Nach H.BÖHME und J.ROEHR⁵⁶⁾ werden ja Mercaptale durch Acylchloride unter Bildung von Thiolcarbonsäureestern und α -halogenierten Thioäthern gespalten, während POST⁵⁷⁾ durch Spaltung von Acetalen mit Acylchloriden Ester und α -halogenierte Äther erhielt. Die phenylogenen Verbindungen XLVII - I sollten nun durch Säurechloride alle an dem Heteroatom angegriffen werden, das nicht am Aromaten steht (vgl. S. 14). Das bewahrheitete sich, alle vier Verbindungen erwiesen sich als spaltbar und ergaben p-substituierte Benzylchloride und Ester bzw. Thiolcarbonsäureester.

56) Liebigs Ann.Chem. 648, 21 (1961)

57) H.W.POST, J.org.Chem. 1, 231 (1937)

Zusammenfassung:

Durch Spaltung von N,S-Acetalen mit Säurechloriden entstanden α -halogenierte Amine und Thiolcarbonsäureester, durch Chlorwasserstoff erwiesen sich die N,S-Acetale nicht als spaltbar.

Die beiden phenylogen N,S-Acetale X und XI ließen sich durch Säurechloride so spalten, daß p-substituierte Benzylchloride und Thiolcarbonsäureester bzw. Säureamide entstanden. p-Dimethylaminobenzylchlorid konnte im Gegensatz zu bisherigen Literaturangaben isoliert und weiter umgesetzt werden.

Es wurde festgestellt, daß α -halogenierte Amine sich mit Thioäthern nicht zu Sulfoniumsalzen umsetzen lassen, und zwar aufgrund ihrer mesomeren Immonium-Grenzstruktur.

Die Einwirkung von Chlorameisensäure-äthylester auf tertiäre Benzylamine führte zu Anlagerungsverbindungen vom Typ der Trialkyl-amidum-chloride, die als Zwischenstufe der Aminalspaltungen zu betrachten sind und demgemäß in Urethan und Benzylchlorid zerfallen. Andererseits wirken die Salze acylierend, indem sie bei Anwesenheit acylierbarer Stoffe ihrer Bildung gemäß zurückspalten.

Tertiäre Benzylamine lieferten durch Spaltung mit Benzoylchlorid quartäre Dibenzylammoniumsalze.

Schließlich konnten auch phenyloge Acetale und Mercaptale, sowie die gemischten Typen durch Acylchloride in p-substituierte Benzylchloride und Ester bzw. Thiolcarbonsäureester gespalten werden.

Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Spaltung von Diäthylaminomethyl-äthyl-sulfid mit Acetylchlorid	87
Äthylmercaptomethyl-diäthylamin-hydrochlorid	88
Spaltung von N-Morpholinomethyl-p-tolyl-sulfid mit p-Nitrobenzoylchlorid in Toluol	90
Spaltung von N-Piperidinomethyl-p-tolyl-sulfid mit p-Nitrobenzoylchlorid in Toluol	90
Spaltung von N-Morpholinomethyl-p-tolyl-sulfid mit Benzoylchlorid in Acetonitril	91
Spaltung von N-Piperidinomethyl-p-tolyl-sulfid mit Benzoylchlorid in Acetonitril	92
p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfid	93
Spaltung von p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfid mit Acetylchlorid in Äther	94
Spaltung von p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfid mit Benzoylchlorid in Acetonitril und Umsetzung des p-Dimethylaminobenzylchlorids mit Morpholin	95
N-p-Dimethylaminobenzyl-morpholin	97
Umsetzung von N-Phthalimido-brommethan mit Dimethylsulfid	98
Umsetzung von N-Phthalimidomethyl-methyl-sulfid mit Methylbromid	99

p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin u. -hydrochlorid	99
N-p-Methylmercaptobenzyl-piperidin u. -hydrochlorid	101
N-p-Methylmercaptobenzyl-morpholin u. -hydrochlorid	101
N-p-Methylmercaptobenzyl-pyrrolidin u. -hydrochlorid	102
p-Methylmercaptobenzyl-diäthyl-amin u. -hydrochlorid	103
Umsetzung von p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin mit Chlorameisensäure-äthylester	
N,N,N-p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl- carbäthoxyamidium-chlorid	104
Umsetzung von p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin mit Chlorameisensäure-äthylester bei -60°	105
Umsetzung von N-Benzyl-piperidin mit Chlorameisen- säure-äthylester	
N-Benzyl,N-carbäthoxy-piperidinium-chlorid	107
Umsetzung von Benzyl-dimethyl-amin mit Chlorameisensäure-äthylester	
N,N,N-Benzyl-dimethyl-carbäthoxyamidium-chlorid	108
Umsetzung von N,N,N-Benzyl-dimethyl-carbäthoxy- amidiumchlorid mit Wasser	110
Umsetzung von N,N,N-Benzyl-dimethyl-carbäthoxy- amidiumchlorid mit Äthanol	111
Umsetzung von N,N,N-Benzyl-dimethyl-carbäthoxy- amidiumchlorid mit Anilin	112
Umsetzung von p-Methoxybenzyl-dimethyl-amin mit Chlorameisensäure-äthylester	
N,N,N-p-Methoxybenzyl-dimethyl-carbäthoxy- amidium-chlorid	114

	Seite
p-Methylsulfonylbenzylchlorid	115
N-p-Methylsulfonylbenzyl-piperidin	116
p-Methylsulfonylbenzyl-dimethyl-amin	116
Umsetzung von N-p-Methylsulfonylbenzyl-piperidin mit Chlorameisensäure-äthylester	
N-p-Methylsulfonylbenzyl,N-carbäthoxy- piperidinium-chlorid	117
Pyrolyse des N-p-Methylsulfonylbenzyl,N-carbäthoxy- piperidinium-chlorids	118
Umsetzung von N-Äthyl-piperidin mit Chlorameisen- säure-äthylester	
N-Äthyl,N-carbäthoxy-piperidinium-chlorid	119
N,N,N-Benzyltrimethyl-carbäthoxyamidium- hexachloroantimonat	120
N-Äthyl,N-carbäthoxy-piperidinium- hexachloroantimonat	121
Umsetzung von Benzyltrimethylamin mit Benzoyl- chlorid in Äther	122
Benzoessäureanhydrid	123
Spaltung von Benzyltrimethylamin mit Benzoyl- chlorid in Acetonitril	124
Dibenzyl-dimethyl-ammonium-chlorid	125
Spaltung von p-Methoxybenzyl-dimethyl-amin mit Benzoylchlorid in Acetonitril	
Di-p-methoxybenzyl-dimethyl-ammonium-chlorid	126

Spaltung von N-p-Methylmercaptobenzyl-morpholin mit Benzoylchlorid in Acetonitril	
N,N-Di-p-methylmercaptobenzyl-morpholinium- chlorid	127
Spaltung von N-p-Methylmercaptobenzyl-piperidin mit Benzoylchlorid in Methylenchlorid	
N,N-Di-p-methylmercaptobenzyl-piperidinium- chlorid	128
Spaltung von N-p-Methoxybenzyl-piperidin mit Chlorameisensäure-äthylester in Acetonitril	
N,N-Di-p-methoxybenzyl-piperidinium-chlorid	130
Spaltung von N-p-Methoxybenzyl-piperidin mit Acetylchlorid in Äther	131
p-Methylmercaptobenzyl-methyl-äther	132
p-Methylmercaptobenzyl-methyl-sulfid	133
Spaltung von p-Methylmercaptobenzyl-methyl-äther mit Acetylchlorid	134
Spaltung von p-Methylmercaptobenzyl-methyl-sulfid mit Acetylchlorid	135
Spaltung von p-Methoxybenzyl-methyl-äther mit Acetylchlorid	136
Spaltung von p-Methoxybenzyl-methyl-sulfid mit Acetylchlorid	136

Spaltung von Diäthylaminomethyl-äthyl-sulfid (I) mit
Acetylchlorid

In geschlossener Apparatur unter trockenem Stickstoff wurden 7,4 g Diäthylaminomethyl-äthyl-sulfid (I) (0,05 Mol), das frisch über Natrium destilliert war, in 200 ml trockenem Äther unter Rühren tropfenweise mit 4,3 g frisch destilliertem Acetylchlorid (0,055 Mol) in 50 ml trockenem Äther versetzt. Nach insgesamt einhalb-stündigem Rühren wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, zweimal mit 50 ml trockenem Äther nachgewaschen und zwei Stunden an der Ölpumpe bei 0,01 Torr und Raumtemperatur getrocknet.

Chlormethyl-diäthyl-amin (II):

Ausbeute: 5,1 g (84 % d.Th.) eines farblosen, feinkristallinen Pulvers

Analyse: $C_5H_{12}ClN$ (121,61)

Nach Einwaage in Wasser Bestimmung des Formaldehyds nach der Oxim-Methode, des Chlorids nach Volhard:

441,0 mg Substanz: 3,55 ml n NaOH

97,6 mg Substanz: 7,94 ml 0,1 n $AgNO_3$

Ber.: CH_2O 24,68; Cl 29,16

Gef.: 24,17 28,85

Essigsäure-thioäthylester: Das ätherische Filtrat wurde eingeeengt und der flüssige Rückstand destilliert.

Sdp. 760 116°

$n_D^{20} = 1,4511$ (Literaturangabe: $n_D^{28} = 1,4503^{60)}$)

Ausbeute: 3,6 g (68 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit.

60) R.B.BAKER u. E.E.REID, J.Amer.chem.Soc.
51, 1568 (1929)

Äthylmercaptomethyl-diäthylamin-hydrochlorid (III)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Calciumchloridrohr wurden in eine Lösung von ca. 7 g Chlorwasserstoff in 100 ml trockenem Äther bei -15° unter Rühren 10 g Diäthylaminomethyl-äthylsulfid (I) in 20 ml trockenem Äther zugetropft. Im Verlauf der Zugabe schied sich ein farbloses, salzartiges Produkt ab, das sich jedoch anscheinend wieder zersetzte oder löste. Nach einstündigem Stehenlassen hatten sich zwei flüssige Phasen gebildet. Der Äther wurde am Wasserstrahlvakuum abgezogen und das hinterbleibende etwas trübe, farblose Öl eine Stunde bei 80° und 17 Torr getrocknet. Nach dem Erkalten erstarrte das Öl zu einer farblosen, gut kristallisierten, sehr hygroskopischen Masse, die zum Teil aus trockenem Acetonitril umkristallisiert wurde. Ein anderer Teil wurde bei 10^{-2} Torr an der Ölpumpe aus einer Retorte bei 60° Ölbadtemperatur sublimiert.

Äthylmercaptomethyl-diäthylamin-hydrochlorid (III):

Analyse: $C_7H_{18}ClNS$ (183,75)

Bestimmung des Schwefelgehaltes durch Einwaage in 0,1 n Jodlösung und Rücktitration des Jodüberschusses; zur Bestimmung von Formaldehyd und Chlorid wurde mit n Salzsäure eine halbe Stunde auf dem siedenden Wasserbad hydrolysiert, nach dem Erkalten ausgeäthert und die wäßrige Phase auf 100 ml aufgefüllt; dann wurden in aliquoten Teilen Aldehyd nach der Oxim-Methode und Chlorid nach Volhard titriert.

Sublimierte Substanz:

86,7 mg Substanz: 4,80 ml 0,1 n Jod

953,1 mg Substanz mit 10,00 ml n HCl hydrolysiert auf 100,00 ml aufgefüllt;

10,00 ml Lös. (entspr. 95,3 mg Subst.): 15,37 ml
0,1 n AgNO_3 , davon 10 ml für 1 ml n HCl,
also 5,37 ml.

50,00 ml Lös. (entspr. 476,5 mg Subst.): 1,34 ml
n NaOH

Ber.: S 17,45; Cl 19,29; CH_2O 16,34

Gef.: 17,77 20,00 16,89

Substanz aus Acetonitril:

120,3 mg Substanz: 6,84 ml 0,1 n Jod

1563,0 mg Substanz mit 10,00 ml n HCl hydrolysiert
auf 100,00 ml aufgefüllt;

10,00 ml Lös. (entspr. 156,3 mg Subst.): 18,7 ml
0,1 n AgNO_3 , davon 10 ml für 1 ml n HCl,
also 8,7 ml.

50,00 ml Lös. (entspr. 781,5 mg Subst.): 2,16 ml
n NaOH

Gef.: S 17,27; Cl 19,73; CH_2O 16,60

Methylen-bis-äthylsulfon:

3 g Äthylmercaptomethyl-diäthylamin-hydrochlorid (III)
wurden mit 20 ml n Salzsäure durch einhalbstündiges Erwär-
men auf dem siedenden Wasserbad hydrolysiert. Nach Abküh-
len wurde ausgeäthert, der Äther abdestilliert und die
hinterbleibende, unangenehm riechende Flüssigkeit mit je
5 ml Eisessig und 30-prozentiger Wasserstoffperoxidlösung
oxydiert⁴⁴⁾. Nach vorsichtigem Eindampfen auf dem Wasser-
bad hinterblieb ein farbloser, kristalliner Rückstand,
der aus einem Äthanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert
wurde.

Schmp.: 104°C (Literaturangabe: 104° 61))

Ein Mischschmelzpunkt mit authentischem Material
zeigte keine Depression.

Ausbeute: 1,1 g (74 % d.Th.) farbloser Kristallblättchen

61) E.FROMM, Liebigs Ann.Chem. 253, 156 (1889)

Spaltung von N-Morpholinomethyl-p-tolyl-sulfid (V)
mit p-Nitrobenzoylchlorid in Toluol

50 ml einer frisch bereiteten Lösung von 11 g p-Nitrobenzoylchlorid (0,06 Mol) in trockenem Toluol ließ man langsam in eine siedende Lösung von 13,4 g N-Morpholinomethyl-p-tolyl-sulfid (V) (0,06 Mol) in 100 ml trockenem Toluol einfließen und erhitzte zwei Stunden unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch färbte sich dabei dunkel. Das Toluol wurde am Umlaufverdampfer entfernt und der schwärzliche, feste Rückstand zweimal aus Äthanol umkristallisiert.

p-Nitrobenzoesäure-thio-p-kresylester (VI):

Schmp.: 115°C (Literaturangabe: 114-115°C⁹⁾)

Ausbeute: 2,4 g (16 % d.Th.) blaßgelblicher, feiner
Nadeln

Spaltung von N-Piperidinomethyl-p-tolyl-sulfid (IV)
mit p-Nitrobenzoylchlorid in Toluol

Entsprechend obiger Vorschrift wurden 11 g p-Nitrobenzoylchlorid mit 13,2 g N-Piperidinomethyl-p-tolyl-sulfid (IV) (je 0,06 Mol) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich wiederum dunkel, und es wurde auf gleiche Weise das gleiche Produkt wie im vorhergehenden Versuch isoliert, der Mischschmelzpunkt mit diesem ergab keine Depression.

p-Nitrobenzoesäure-thio-p-kresylester (VI):

Schmp.: 115°C

Ausbeute: 6,2 g (38 % d.Th.) blaßgelblicher, feiner
Nadeln

Spaltung von N-Morpholinomethyl-p-tolyl-sulfid (V)
mit Benzoylchlorid in Acetonitril

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr, Tauchfritte und Calciumchloridrohr, der mehrfach abgeflammt und von trockenem Stickstoff durchströmt wurde, wurden in 100 ml trockenem Acetonitril 22,3 g N-Morpholinomethyl-p-tolyl-sulfid (V) (0,1 Mol) und 13,6 g Benzoylchlorid (0,1 Mol), die beide frisch destilliert waren, gemischt und bei Raumtemperatur unter Stickstoff stehen gelassen. Nach etwa 10 Minuten schieden sich bereits farblose Kristalle ab und nach zwei Stunden war der Kolbeninhalt kristallin erstarrt. Zwecks möglichst quantitativer Trennung der Spaltungskomponenten wurde auf -40° abgekühlt und nach einer Stunde abgesaugt, zweimal mit je 100 ml trockenem Äther gewaschen und eine Stunde bei Raumtemperatur an der Wasserstrahlpumpe getrocknet.

N-Chlormethyl-morpholin (IX):

Gutausgebildete, farblose Kristallnadeln, die an der Luft erst nach längerer Zeit zerflossen und in Wasser unter Zersetzung klar löslich waren ($p_H = 5$).

Schmp.: 95°C (im zugeschmolzenen Rohr)

IR-Spektrum in Paraffinsuspension: scharfe Bande bei 1675 cm^{-1}

Ausbeute: 11,8 g (87 % d.Th.)

Analyse: $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{ClNO}$ (135,60)

Nach Einwaage in Wasser Bestimmung von Chlorid
nach Mohr und Formaldehyd nach der Oxim-Methode.

228,5 mg Substanz: 16,7 ml 0,1 n AgNO_3

770,7 mg Substanz: 5,60 ml n NaOH

Ber.: Cl 26,15; CH_2O 22,14

Gef.: 25,9 21,82

Benzoessäure-thio-p-kresylester (VII):

Vom Filtrat wurde das Acetonitril-Äther-Gemisch am Umlaufverdampfer abdestilliert und der feste Rückstand aus Alkohol umkristallisiert.

Schmp.: 77°C (Literaturangabe: 76°C⁶²⁾)

Ausbeute: 19,3 g (84 % d.Th.) farbloser Kristalle

Spaltung von N-Piperidinomethyl-p-tolyl-sulfid (IV)
mit Benzoylchlorid in Acetonitril

Wie im vorigen Versuch beschrieben wurden 5,5 g N-Piperidinomethyl-p-tolyl-sulfid (IV) (0,025 Mol) mit 3,4 g Benzoylchlorid (0,025 Mol) in 50 ml Acetonitril umgesetzt.

N-Chlormethyl-piperidin (VIII):

Gutausgebildete, farblose Kristalle, die an der Luft erst nach längerer Zeit zerflossen und in Wasser unter Zersetzung klar löslich waren ($p_H = 5$)

IR-Spektrum in Paraffinsuspension (Abb.1): scharfe Bande
bei 1675 cm^{-1}

Ausbeute: 2,6 g (78 % d.Th.)

Analyse: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClN}$ (133,63)

Nach Einwaage in Wasser Bestimmung von Chlorid nach Mohr und von Formaldehyd nach der Oxim-Methode.

137,8 mg Substanz: 10,25 ml 0,1 n AgNO_3

345,2 mg Substanz: 2,50 ml n NaOH

Ber.: Cl 26,53; CH_2O 22,46

Gef.: 26,37; 21,75

62) A.W.CHAPMAN, J.chem.Soc. [London] 1926, 2298

Benzoessäure-thio-p-kresylester (VII):

Das Filtrat wurde eingedampft und der feste Rückstand aus Alkohol umkristallisiert.

Schmp. 77-77,5°C, Mischschmp. mit VII des vorherigen Versuches ohne Depression.

Ausbeute: 4,9 g (86 % d.Th.) farbloser Kristalle

p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfid (X)

In einem 1 l Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Calciumchloridrohr ließ man bei 0° zu 71,2 g p-Dimethylaminobenzyl-dimethyl-amin (0,4 Mol) in 300 ml trockenem Äther 60 g Methyljodid in 100 ml trockenem Äther zutropfen. Nach einhalbstündigem Stehenlassen wurde mit einer Tauchfritte der Äther abgesaugt, das Jodid zweimal mit Äther gewaschen und am Wasserstrahlvakuum getrocknet. Nach Anschluß eines Gaseinleitungsrohres bis auf den Kolbenboden und eines Rückflußkühlers wurde das Salz mit einer Lösung von 18,4 g Natrium (0,8 Mol) in 400 ml Methanol und 40 g Methylmercaptan am Rückfluß erhitzt. Unter Einleitung von Stickstoff vertrieb man das entstehende Trimethylamin und, um die Reaktion messend zu verfolgen, wurde es in eine Vorlage mit 0,2 Mol Salzsäure geleitet. Nach etwa zwei Stunden schlug der Indikator (Tashiro) um und die Vorlage wurde gegen eine solche mit 0,1 Mol Salzsäure gewechselt. Als diese nach fünf weiteren Stunden mit Trimethylamin gesättigt war, wurde die Reaktion abgebrochen. Nach Abdestillieren des Methanols wurde mit Wasser versetzt, in Äther aufgenommen, über Calciumchlorid getrocknet und an der Ölpumpe fraktioniert.

Sdp._{0,01} 80-86°C (Literaturangabe: Sdp.₅ 123°C¹³⁾)

$n_D^{24} = 1,5932$

Ausbeute: 51,2 g (70 % d.Th.) einer wasserhellen Flüssigkeit, die sich jedoch schon nach eintägigem Stehenlassen im Dunkeln gelb färbte.

Spaltung von p-Dimethylaminobenzyl-methyl-
sulfid (X) mit Acetylchlorid in Äther

In geschlossener Apparatur, die von trockenem Stickstoff durchströmt wurde, wurden unter Rühren zu 7,85 g frisch destilliertem Acetylchlorid (0,1 Mol) in 60 ml trockenem Äther 18,1 g p-Dimethylaminobenzyl-methylsulfid (X) (0,1 Mol), das ebenfalls frisch destilliert war, in 120 ml trockenem Äther langsam zugetropft. Da nach einhalbstündigem Stehenlassen die Fällung zu gering erschien, wurden nochmals 7,85 g Acetylchlorid in 30 ml Äther zugetropft, und es entstand eine beträchtliche Menge eines farblosen Niederschlags, der sich jedoch ziemlich rasch gelb färbte und verklumpte. Innerhalb von einer Stunde war eine rotbraune Masse entstanden, die sich nicht absaugen ließ. Die Ätherlösung wurde daher abgegossen, mit Eiswasser und kurz mit eisgekühlter 10-prozentiger Sodalösung geschüttelt, über Calciumchlorid getrocknet, der Äther verjagt und der Rückstand bei Normaldruck fraktioniert.

Essigsäure-thio-methylester:

Sdp. 760 95°C

$n_D^{21} = 1,4605$ (Literaturangabe: $n_D^{25} = 1,4600$ ⁶³⁾)

Ausbeute: 4,8 g (53 % d.Th.) einer wasserhellen Flüssigkeit

63) F.W.WENZEL jr. und E.E.REID, J.Amer.chem.Soc.
59, 1089 (1937)

Spaltung von p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfid (X)
mit Benzoylchlorid in Acetonitril und Umsetzung des
p-Dimethylaminobenzylchlorids (XII) mit Morpholin

In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Gaseinleitungsrohr und Tropftrichter mit Druckausgleich und Calciumchloridrohr, der von trockenem Stickstoff durchströmt wurde, wurden bei Raumtemperatur 12,3 g frisch destilliertes p-Dimethylaminobenzyl-methyl-sulfid (X) (0,0565 Mol) in 80 ml trockenem Acetonitril innerhalb von 10 Minuten mit 7,7 g frisch destilliertem Benzoylchlorid (0,057 Mol) in 20 ml Acetonitril versetzt. Die Lösung färbte sich dabei leicht gelblich. Nach weiteren 5 Minuten wurde auf -20° abgekühlt und langsam mit ca. 120 ml frisch über Natrium destilliertem Äther versetzt. Dann wurde der Rührer durch eine Tauchfritte ersetzt, die Lösung abgesaugt, der Niederschlag mit ca. 80 ml trockenem Äther gewaschen und 15 Minuten am Wasserstrahlvakuum getrocknet.

p-Dimethylaminobenzylchlorid (XII):

Farblose, sehr hygroskopische, feste, offenbar salzartige Substanz, die sich auch unter Ausschluß von Feuchtigkeit rasch zersetzt.

N-p-Dimethylaminobenzyl-morpholin (XVI):

Das p-Dimethylaminobenzylchlorid (XII) erwies sich nach Zugabe von 50 ml trockenem Acetonitril als darin nicht mehr vollständig löslich. Die Tauchfritte wurde wieder gegen den KPG-Rührer vertauscht, und unter trockenem Stickstoff wurden bei -10°C 5,0 g frisch über Natrium destilliertes Morpholin zugegeben. Nach Entfernen des Kältebades wurde noch eine Stunde weitergerührt, wobei sich die Menge des ungelösten Anteiles zu vergrößern schien. Nach Alkalisieren mit konz. Natronlauge und

Zugabe von 50 ml Äther entstanden zwei Phasen, die im Scheidetrichter getrennt wurden. Die wäßrige wurde noch einmal ausgeäthert, die vereinigten Lösungen vom Äther und Acetonitril am Umlaufverdampfer befreit und der Rückstand zweimal an der Ölpumpe fraktioniert.

Sdp._{0,01} 112-115°C

$n_D^{23} = 1,5571$

Ausbeute: 2,6 g (21 % d.Th.) einer wasserhellen, viskosen Flüssigkeit.

Analyse: $C_{13}H_{20}NO_2$ (220,32)

2,640 mg Substanz: 6,756 mg CO_2 ; 2,158 mg H_2O

3,370 mg Substanz: 0,390 ml N_2 , 734,5 Torr,
29,30°C

Ber.: C 70,87; H 9,15; N 12,76

Gef.: 69,84 9,15 12,63

Benzoesäure-thio-methylester:

Das Filtrat wurde am Umlaufverdampfer von Äther und Acetonitril befreit und der Rückstand an der Ölpumpe fraktioniert.

Sdp._{0,02} 74°C (Literaturangabe: Sdp. 231-232°C⁶⁴)

$n_D^{22,5} = 1,5863$

Ausbeute: 5,4 g (63 % d.Th.) einer farblosen, unangenehm riechenden Flüssigkeit.

Analyse: C_8H_8OS (152,22)

3,563 mg Substanz: 8,176 mg CO_2 ; 1,651 mg H_2O

182,6 mg Substanz: 273,8 mg $BaSO_4$ (Parr-Bombe)

Ber.: C 63,12; H 5,30; S 21,06

Gef.: 62,62 5,19 20,60

64) J.OBERMEYER, Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 2922 (1887)

N-p-Dimethylaminobenzyl-morpholin (XVI)

Ein 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Gaseinleitungsrohr und Tropftrichter mit Druckausgleich und Calciumchloridrohr wurde von trockenem Stickstoff durchströmt, mehrfach abgeflammt und sodann mit 34,3 g frisch destilliertem Bis-morpholino-methan (0,184 Mol) in 150 ml trockenem Acetonitril beschickt. Unter Rühren ließ man 13,2 ml frisch destilliertes Acetylchlorid (0,184 Mol) in 20 ml trockenem Äther langsam zutropfen und rührte noch eine halbe Stunde weiter. Man ersetzte dann den Rührer durch eine Tauchfritte, kühlte auf 0° ab, saugte vom Niederschlag ab, wusch einmal mit 100 ml trockenem Äther nach und suspendierte in 120 ml trockenem Acetonitril. Der Rührer trat nun wieder in Funktion und man ließ 20 g frisch destilliertes Dimethylanilin (0,165 Mol entspr. 90% Ausbeute) langsam zutropfen, wobei Erwärmung beobachtet wurde. Die steif gewordene Suspension wurde noch zwei Stunden kräftig gerührt und sodann mit 20 ml Wasser versetzt, wodurch eine klare Lösung entstand. Nach Alkalisieren mit konz. Natronlauge und Zugabe von 100 ml Äther trennten sich die Phasen, die wäßrige wurde noch einmal ausgeäthert, die vereinigten Lösungen vom Äther und Acetonitril am Umlaufverdampfer befreit und der Rückstand an der Ölpumpe destilliert.

Sdp._{0,02} 116-120°

$n_D^{22} = 1,5576$

Ausbeute: 28 g (77 % d.Th. ber. auf Dimethylanilin)
einer wasserhellen, viskosen Flüssigkeit.

Analyse: $C_{13}H_{20}N_2O$ (220,32)

3,867 mg Substanz: 9,952 mg CO₂; 3,203 mg H₂O
2,937 mg Substanz: 0,347 ml N₂, 728 Torr,
26,00°C

Ber.: C 70,87; H 9,15; N 12,76

Gef.: 70,23 9,27 12,92

Umsetzung von N-Phthalimido-brommethan (XVII)
mit Dimethylsulfid

2,4 g N-Phthalimido-brommethan (XVII) (0,01 Mol) wurden, in 5 ml trockenem Dimethylformamid gelöst, mit 5 ml trockenem Dimethylsulfid vermischt und verschlossen stehen gelassen. Nach einer Woche wurden die entstandenen farblosen Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und in der Trockenpistole bei 80° über Phosphorpentoxid getrocknet.

Trimethyl-sulfonium-bromid (XVIII):

Schmp. 205°C (im zugeschmolzenen Rohr)

(Literaturangabe: 201-202°C im zugeschmolzenen Rohr⁶⁵⁾)

Ausbeute: 1,4 g (89 % d.Th.) hygroskopischer, farbloser Kristalle

Analyse: C_3H_9BrS (157,09)

Bromidbestimmung nach Mohr, Schwefelbestimmung in der Parr-Bombe.

181,0 mg Substanz: 11,45 ml 0,1 n $AgNO_3$

205,7 mg Substanz: 300,2 mg $BaSO_4$

Ber.: Br 50,87; S 20,46

Gef.: 50,55 20,10

N-Phthalimidomethyl-methyl-sulfid (XIX)

Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus 50-prozentigem Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 113-114°C, (Literaturangabe: 114°²⁴⁾)

der Mischschmelzpunkt mit authentischer Substanz zeigt keine Depression.

Ausbeute: 1,0 g (48 % d.Th.) farbloser Kristalle

Analyse: $C_{10}H_9NO_2S$ (207,26)

85,7 mg Substanz: 93,1 mg $BaSO_4$ (Parr-Bombe)

Ber.: S 15,47; gef.: S 14,92

65) E.BILMANN und K.A.JENSEN, Bull.Soc.chim.France [5]
3, 2310 (1936)

Umsetzung von N-Phthalimidomethyl-methyl-
sulfid (XIX) mit Methylbromid

2,1 g N-Phthalimidomethyl-methyl-sulfid (XIX) (0,01 Mol) wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst, mit 3 ml Methylbromid vermischt und verschlossen stehen gelassen. Nach einer Woche wurden die entstandenen Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und in der Trockenpistole bei 80° über Phosphorpentoxid getrocknet.

Trimethyl-sulfonium-bromid (XVIII),

mit der im vorherigen Versuch gewonnenen identischen Substanz innig gemischt und nochmals getrocknet, zeigte im zugeschmolzenen Rohr⁶⁵⁾ keine Schmelzpunktsdepression. Ausbeute: 1,2 g (76 % d.Th.) hygroskopischer, farbloser Kristalle

Analyse: C_3H_9BrS (157,09)

Bromidbestimmung nach Mohr

168,0 mg Substanz: 10,65 ml 0,1 n $AgNO_3$ -Lösung

Ber.: Br 50,87; gef.: Br 50,66

Phthalimido-brommethan (XVII):

Die eingedampfte Mutterlauge lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff Phthalimido-brommethan vom Schmelzpunkt 148°, der Mischschmelzpunkt mit authentischer Substanz zeigte keine Depression. (Literaturangabe: Schmp. 149-150°²¹⁾)

p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin (XI)

In einem 250 ml Kolben wurden bei -30° 17,3 g p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII) (0,1 Mol) in ca. 150 ml trockenem Äther mit 9 g Dimethylamin (0,2 Mol) gemischt, mit einem Calciumchloridrohr verschlossen und im Kältebad über Nacht stehen gelassen. Dann wurde vom

Niederschlag abgesaugt, zweimal mit Äther nachgewaschen und das Filtrat dreimal mit je 50 ml 6n Salzsäure ausgeschüttelt. Nach Alkalisieren mit Natronlauge extrahierte man dreimal mit je 50 ml Äther, trocknete über Pottasche und destillierte nach Vertreiben des Äthers an der Ölpumpe.
Sdp._{0,01} 69-70°C

$$n_D^{22} = 1,5598$$

Ausbeute: 14,2 g (78 % d.Th.) einer wasserhellen Flüssigkeit, die sich nach einiger Zeit leicht gelblich färbte.

Analyse: C₁₀H₁₅NS (181,30)

3,008 mg Substanz: 7,294 mg CO₂, 2,238 mg H₂O

4,422 mg Substanz: 0,301 ml N₂, 747 Torr, 25,2°C

121,4 mg Substanz: 158,1 mg BaSO₄ (Parr-Bombe)

Ber.: C 66,20; H 8,33; N 7,73; S 17,67

Gef.: 66,17 8,33 7,66 17,89

p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin-hydrochlorid:

In eine Lösung von 1 g p-Methylmercaptobenzyl-dimethylamin (XI) in ca. 25 ml trockenem Äther wurde trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet, der Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen, aus Äthanol umkristallisiert und getrocknet.

Schmp.: 195°C

Analyse: C₁₀H₁₆ClNS (217,77)

Chloridbestimmung nach Mohr

140,9 mg Substanz: 6,42 ml 0,1 n AgNO₃

Ber.: Cl 16,28; gef.: Cl 16,16

N-p-Methylmercaptobenzyl-piperidin (XX)

Analog dem vorher beschriebenen Darstellungsweg wurden bei Raumtemperatur 17,3 g p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII) (0,1 Mol) mit 17,5 g trockenem Piperidin (0,2 Mol) umgesetzt.

Sdp._{0,01} 101-102°C

$n_D^{23} = 1,5691$

Ausbeute: 16,1 g (73 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit

Analyse: C₁₃H₁₉NS (221,47)

1,144 mg Substanz: 2,932 mg CO₂; 0,899 mg H₂O

3,575 mg Substanz: 0,218 ml N₂, 722 Torr, 25,5°C

158,9 mg Substanz: 164,6 mg BaSO₄ (Parr-Bombe)

Ber.: C 70,40; H 8,66; N 6,32; S 14,48

Gef.: 69,94 8,79 6,62 14,23

N-p-Methylmercaptobenzyl-piperidin-hydrochlorid:

Schmp.: 203-204°C

Analyse: C₁₃H₂₀ClNS (257,94)

Chloridbestimmung nach Mohr:

114,2 mg Substanz: 4,41 ml 0,1 n AgNO₃

Ber.: Cl 13,75; gef.: Cl 13,69

N-p-Methylmercaptobenzyl-morpholin (XXI)

Analog dem oben beschriebenen Darstellungsweg wurden bei Raumtemperatur 8,6 g p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII) (0,05 Mol) mit 8,7 g trockenem Morpholin (0,1 Mol) umgesetzt.

Sdp._{0,5} 141°C

$n_D^{21} = 1,5732$

Ausbeute: 6,8 g (61 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit

Analyse: $C_{12}H_{17}NOS$ (223,34)

2,854 mg Substanz: 6,749 mg CO_2 ; 1,981 mg H_2O
3,143 mg Substanz: 0,188 ml N_2 , 722 Torr, 25,6°C
5,15 mg Substanz: 2,25 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$

Ber.: C 64,55; H 7,68; N 6,27; S 14,36

Gef.: 64,53 7,77 6,50 14,01

N-p-Methylmercaptobenzyl-morpholin-hydrochlorid:

Schmp.: 238-239°C

Analyse: $C_{12}H_{18}ClNOS$ (259,81)

Chloridbestimmung nach Mohr:

174,0 mg Substanz: 6,75 ml 0,1 n $AgNO_3$

Ber.: Cl 13,65; gef.: 13,76

N-p-Methylmercaptobenzyl-pyrrolidin (XXIII)

Analog dem oben beschriebenen Darstellungsweg wurden bei Raumtemperatur 8,6 g p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII) (0,05 Mol) mit 7,1 g trockenem Pyrrolidin (0,1 Mol) umgesetzt.

Sdp._{0,4} 116°C

$n_D^{20} = 1,5726$

Ausbeute: 7,3 g (71 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit

Analyse: $C_{12}H_{17}NS$ (207,34)

1,454 mg Substanz: 3,698 mg CO_2 ; 1,050 mg H_2O
4,740 mg Substanz: 0,302 ml N_2 , 722 Torr, 25,3°C
4,00 mg Substanz: 1,90 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$

Ber.: C 69,50; H 8,27; N 6,76; S 15,46

Gef.: 69,41 8,08 6,93 15,23

N-p-Methylmercaptobenzyl-pyrrolidin-hydrochlorid:

Schmp.: 204°C

Analyse: C₁₂H₁₈ClNS (243,81)

Chloridbestimmung nach Mohr:

94,25 mg Substanz: 3,84 ml 0,1 n AgNO₃

Ber.: Cl 14,54; gef.: 14,45

p-Methylmercaptobenzyl-diäthyl-amin (XXII)

Analog dem oben beschriebenen Darstellungsweg wurden bei Raumtemperatur 8,6 g p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII) (0,05 Mol) mit 7,3 g trockenem Diäthylamin (0,1 Mol) umgesetzt.

Sdp.₁ 106-108°C

$n_D^{20} = 1,5451$

Ausbeute: 8,1 g (78 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit

Analyse: C₁₂H₁₉NS (209,36)

2,022 mg Substanz: 5,059 mg CO₂; 1,634 mg H₂O

4,018 mg Substanz: 0,246 ml N₂, 722 Torr, 25,3°C

6,33 mg Substanz: 2,98 ml 0,02 n Ba(ClO₄)₂

Ber.: C 68,84; H 9,15; N 6,69; S 15,32

Gef.: 68,28 9,04 6,66 15,09

p-Methylmercaptobenzyl-diäthyl-amin-hydrochlorid:

Schmp.: 179°C

Analyse: C₁₂H₂₀ClNS (245,83)

Chloridbestimmung nach Mohr:

93,1 mg Substanz: 3,80 ml 0,1 n AgNO₃

Ber.: Cl 14,42; gef.: Cl 14,47

Umsetzung von p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin (XI) mit Chlorameisensäureäthylester

Um möglichst weitgehenden Ausschluß von Feuchtigkeit zu erreichen, wurde ein 250 ml Dreihalskolben mit einer Tauchfritte und zwei Tropftrichtern versehen, deren einer durch ein Druckausgleichsrohr gestattete, Stickstoff durch den Kolben zu leiten. Der Stickstoff strömte über eine Waschflasche mit konz. Schwefelsäure durch ein 1 m langes Calciumchloridrohr und ein 60 cm langes Phosphorpentoxidrohr in das Reaktionsgefäß und verließ dasselbe durch die Tauchfritte, die, durch einen Gummistopfen in ihrer Eintauchhöhe variabel, in den Hals des Kolbens hochgezogen war. Die Fritte war über einen Absperrhahn mit einem Rundkolben verbunden, in den man mit einer Wasserstrahlpumpe also Flüssigkeit aus dem Dreihalskolben absaugen konnte. In den zweiten Tropftrichter konnte man trockenen Äther destillieren.

Die Apparatur wurde mehrfach evakuiert, abgeflammt und mit trockenem Stickstoff gefüllt. Zu 5 ml frisch destilliertem p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-amin (XI) in 100 ml Äther wurden innerhalb von 10 Minuten 3 ml frisch destillierter Chlorameisensäure-äthylester in 20 ml Äther zugetropft. Es schied sich ein feinflockiger farbloser Niederschlag ab, der nach einer Stunde abgesaugt, dreimal mit je 30 ml Äther gewaschen, dann schnell ausgefüllt und über Phosphorpentoxid in der Trockenpistole im Vakuum getrocknet wurde.

N,N,N-p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-carbäthoxyamidium-chlorid (XXV)

Weiß, feinkristalline, sehr hygroskopische Substanz, die auch unter Feuchtigkeitsausschluß innerhalb einiger Stunden völlig zerfällt.

Analyse: $C_{13}H_{20}ClNO_2S$ (289,94)

Zur Bestimmung von Chlorid nach Mohr wurde die Substanz sofort in Wasser eingewogen.

99,1 mg Substanz: 3,44 ml 0,1 n $AgNO_3$

Ber.: Cl 12,25; gef.: 12,31

Das Filtrat wurde nach dem Abdestillieren des Äthers an der Ölpumpe über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert und ergab zwei Fraktionen:

1. Fraktion: Sdp._{0,3} 29-30°C

überschüssiger Chlorameisensäure-äthylester und N,N-Dimethylurethan

$n_D^{20} = 1,4166$

2. Fraktion: Sdp._{0,3} 89°C

p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII):

$n_D^{20} = 1,6048$ (Literaturangabe: $n_D^{27} = 1,6034$ 45))

Ausbeute: 2,6 g einer farblosen, anisähnlich riechenden Flüssigkeit.

Analyse: C_8H_9ClS (172,68)

Gravimetrische Chloridbestimmung durch Einwaage in Alkohol und Fällung mit alkoholischer Silbernitratlösung.

418,2 mg Substanz: 345,4 mg $AgCl$

Ber.: Cl 20,53; gef.: 20,43

Umsetzung von p-Methylmercaptobenzyl-dimethylamin (XI) mit Chlorameisensäure-äthylester bei -60°

In der gleichen Apparatur und unter den gleichen wasserfreien Bedingungen wie im vorigen Versuch wurde bei -60° zu 4,3 g frisch destilliertem p-Methylmercaptobenzyl-dimethylamin (XI) (0,0237 Mol) in 50 ml Äther die stöchiometrische Menge von 2,27 ml frisch destilliertem Chlor-

ameisensäure-Äthylester in 10 ml Äther innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Es schied sich ein feinkristalliner farbloser Niederschlag in großer Menge ab, der nach 15 Minuten bei -30° langsam abgesaugt, zweimal mit je 30 ml Äther gewaschen und eine halbe Stunde am Wasserstrahlvakuum getrocknet wurde.

N,N,N-p-Methylmercaptobenzyl-dimethyl-carbäthoxyamidium-chlorid (XXV)

Von einer Probe wurde ein IR-Spektrum in Paraffinsuspension aufgenommen, das eine Carbonylbande bei 1820 cm^{-1} zeigte (Abb.7). Nach Entfernen des Kältebades zerfiel der Niederschlag allmählich zu einer etwas trüben Flüssigkeit. Nach fünfstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur unter trockenem Stickstoff war nur ein kleiner Rest Festsubstanz übriggeblieben. Die Flüssigkeit wurde zunächst am Wasserstrahlvakuum, sodann an der Ölpumpe über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert.

1. Fraktion: Sdp.₁₂ $39-40^{\circ}\text{C}$

N,N-Dimethylurethan:

$$n_D^{22} = 1,4143$$

Ausbeute: 2,1 g (76 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom charakteristischen Urethangeruch.

Analyse: $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (117,15)

2,472 mg Substanz: 4,640 mg CO_2 ; 2,116 mg H_2O

3,222 mg Substanz: 0,330 ml N_2 , 737 Torr, $24,50^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 51,26; H 9,47; N 11,99

Gef.: 51,22 9,58 11,40

2. Fraktion: Sdp._{0,02} 80°C

p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII):

$$n_D^{23} = 1,6050$$

Ausbeute: 2,7 g (66 % d.Th.) einer farblosen, anisähnlich riechenden Flüssigkeit.

Analyse: C_8H_9ClS (172,68)

239,2 mg Substanz: 196,4 mg $AgCl$

Ber.: Cl 20,53; gef.: 20,31

Die folgenden Anlagerungs- und Spaltungsversuche wurden in einer Spezialschliffapparatur⁶⁶⁾ durchgeführt, die Umsetzungen unter Rühren, sowie Absaugen und Trocknen des ausgefallenen Reaktionsproduktes unter Feuchtigkeitsausschluß und in einem Kältebad erlaubte.

Der wesentliche Teil besteht aus einem schlanken, ca. 120 ml fassenden, dreihalsigen Gefäß, dessen Boden eine Fritte bildet. Es wird mit Rührer und zwei Tropftrichtern ausgestattet. In den einen kann man trockenen Äther destillieren, aus dem anderen eine Reaktionskomponente zutropfen und ferner durch dessen Druckausgleichsrohr trockenen Stickstoff einleiten, der das Reaktionsgefäß durch ein im oberen Teil angesetztes Rohr wieder verlassen kann.

Möglichst weitgehender Ausschluß von Feuchtigkeit und Trocknen des Stickstoffs wurden wie vorher beschrieben erreicht.

Umsetzung von N-Benzyl-piperidin mit Chlorameisensäure-äthylester

In der Spezialschliffapparatur wurde unter trockenem Stickstoff bei -50° zu 5 ml frisch über Natrium destilliertem N-Benzyl-piperidin in 80 ml Äther unter Rühren die äquivalente Menge von 3,5 ml frisch destilliertem Chlorameisensäure-äthylester in 20 ml Äther innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Der erhaltene farblose Niederschlag wurde nach einhalbstündigem Stehenlassen bei -20° langsam abgesaugt, zweimal mit je 25 ml Äther gewaschen und eine halbe Stunde am Wasserstrahlvakuum getrocknet.

66) E.BOLL, Dissertation Marburg 1956

N-Benzyl,N-carbäthoxy-piperidinium-chlorid (XXVII)

Farblose, feinkristalline, sehr hygroskopische Substanz, die auch unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei Raumtemperatur innerhalb einiger Stunden zerfällt.

Von einer Probe wurde ein IR-Spektrum in Paraffinsuspension aufgenommen, das zwei Carbonylbanden bei 1700 und 1800 cm^{-1} zeigt (Abb.6).

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$ (283,81) Sofort ausgeführt:

Chloridbestimmung nach Mohr durch Einwaage in Wasser.

205,7 mg Substanz: 7,10 ml 0,1 n AgNO_3

Ber.: Cl 12,49; gef.: Cl 12,26

Umsetzung von Benzyldimethylamin
mit Chlorameisensäure-äthylester

In der gleichen Apparatur und unter den gleichen wasserfreien Bedingungen wie im vorigen Versuch wurden bei -60° zu 15 ml frisch über Natrium destilliertem Benzyldimethylamin (0,1 Mol) in 100 ml Äther 9,6 ml ebenfalls frisch destillierter Chlorameisensäure-äthylester (0,1 Mol) in 40 ml Äther innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Der in großer Menge gebildete farblose, flockige Niederschlag wurde nach einhalbstündigem Stehenlassen bei -30° langsam abgesaugt, zweimal mit je 60 ml Äther gewaschen und eine Stunde am Wasserstrahlvakuum getrocknet.

N,N,N-Benzyldimethyl-carbäthoxyamidium-chlorid (XXVI)

Farblose, feinkristalline, sehr hygroskopische Substanz, die auch unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei Raumtemperatur innerhalb einiger Stunden zerfällt. Sie verblieb

daher zunächst im Kältebad. Von einer Probe wurde ein IR-Spektrum in Paraffinsuspension aufgenommen, das zwei Carbonylbanden bei 1715 und 1820 cm^{-1} zeigt (Abb.5).

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ (243,74) Sofort ausgeführt:

Chloridbestimmung nach Mohr durch Einwaage in Wasser, Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl.

233,4 mg Substanz: 9,63 ml 0,1 n AgNO_3

498,4 mg Substanz: 5,2 ml 0,1 n HCl für 1/4 der Einwaage

Ber.: Cl 14,55; N 5,75

Gef.: 14,63 5,83

Nach Entfernen des Kältebades zerfiel die Substanz allmählich zu einer farblosen Flüssigkeit. Nach fünfstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur unter trockenem Stickstoff wurde am Wasserstrahlvakuum über eine Vigreux-Kolonne fraktioniert.

1. Fraktion: Sdp.₁₂ 41-42°C

Dimethylurethan:

$n_D^{20} = 1,4183$

Ausbeute: 7,4 g (63 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom typischen Urethangeruch.

Prüfung auf Chlorid: opalisierende Trübung.

2. Fraktion: Sdp.₁₂ 67-69°C

Benzylchlorid:

$n_D^{20} = 1,5368$ (Literaturangabe: $n_D^{17,4} = 1,5391$ 67))

Ausbeute: 6,5 g (52 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit.

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}$ (126,59)

gravimetrische Chloridbestimmung mit alkoholischer Silbernitratlösung.

224,3 mg Substanz: 246,1 mg AgCl

Ber.: Cl 28,01; gef.: 27,14

67) A.COTTON, H.MOUTON, Ann.Chimie [8] 28, 214 (1913)

Umsetzung von N,N,N-Benzyltrimethyl-carbäthoxy-
amidium-chlorid (XXVI) mit Wasser

Wie im vorigen Versuch beschrieben wurde aus 2,7 g Benzyl-dimethyl-amin (0,02 Mol) und 1,91 ml Chlorameisensäure-äthylester (0,02 Mol) in Äther bei -40° N,N,N-Benzyltrimethyl-carbäthoxyamidium-chlorid (XXVI) hergestellt, zweimal mit Äther gewaschen und bei -20° eine Stunde am Wasserstrahlvakuum getrocknet. Die richtige Beschaffenheit des Präparates wurde durch eine Chloridbestimmung festgestellt:

86,4 mg Substanz: 3,58 ml 0,1 n AgNO_3

Ber.: Cl 14,55; gef.: 14,70

Das Addukt wurde nun ca. 0,5 g-weise in ein Reagenzglas mit 5 ml Wasser eingetragen. Unter Aufbrausen entwickelte sich Kohlendioxid, das in Barytwasser eingeleitet, dieses trübte. Von der wäßrigen Lösung wurden dann ca. 2 ml abdestilliert.

Jodoformprobe⁶⁸⁾: Einige Tropfen des Destillates ergaben mit 5 ml Wasser, 10 ml n KOH-Lösung und 10 ml 0,1 n Jodlösung auf 50° erwärmt Jodoform, das sich in kleinen, zitronengelben Kriställchen absetzte und am Geruch zu erkennen war. Das Destillat wurde mit Pottasche geschüttelt, der sich ausscheidende Alkohol abgehoben, mit einem halben Plätzchen Kaliumhydroxid gekocht und nach Abkühlen mit Schwefelkohlenstoff und Äther versetzt. Den sich abscheidenden gelben Niederschlag saugte man ab, wusch mit Äther nach und kristallisierte aus Aceton um.

Kalium-äthylxanthogenat: gelbe Kristalle.

Schmp.: $208-209^{\circ}\text{C}$ unter Zersetzung

(Literaturangabe: $210-213^{\circ}$ unter Zersetzung⁶⁹⁾)

Ein Gemisch mit authentischer Substanz schmolz und zersetzte sich bei der gleichen Temperatur.

68) K.H.BAUER, Die organische Analyse, Leipzig 1950, Akadem. Verlagsgesellschaft Geest und Portig KG. S. 73

69) L.KOFLER und A.KOFLER, Thermo-Mikro-Methoden, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1954 S. 567

Der wäßrige Destillationsrückstand wurde alkalisiert und ausgeäthert, die ätherische Phase über Pottasche getrocknet und Chlorwasserstoff eingeleitet. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

Benzyltrimethylamin-hydrochlorid:

Schmp.: 175°C (Literaturangabe: $175^{\circ} 49$)
der Mischschmelzpunkt mit authentischem
Hydrochlorid zeigte keine Depression.

Umsetzung von N,N,N-Benzyltrimethyl-carbäthoxy-
amidium-chlorid (XXVI) mit Äthanol

Wie in den vorigen Versuchen beschrieben wurden bei -60° 11,7 g Benzyltrimethylamin (0,087 Mol) mit der äquimolaren Menge von 8,3 ml Chlorameisensäure-äthylester in Äther umgesetzt. Nach einer halben Stunde wurde das gebildete Addukt bei -20° langsam abgesaugt, zweimal mit Äther gewaschen und in 60 ml Äther suspendiert. Man ersetzte dann die Tauchfritte durch einen KPG-Rührer und ließ unter Rühren 5 ml wasserfreies Äthanol (0,087 Mol) in 10 ml Äther innerhalb von 5 Minuten zutropfen. Nach Entfernen des Kältebades wurde noch zwei Stunden weitergerührt. Dann führte man wieder die Tauchfritte ein, wechselte die Vorlage und saugte die ätherische Lösung von dem farblosen kristallinen Rückstand ab, wusch noch zweimal mit Äther nach und trocknete eine halbe Stunde an der Wasserstrahlpumpe.

Benzyltrimethylamin-hydrochlorid:

Schmp.: 175°C , ein Mischschmelzpunkt mit authentischer
Substanz zeigt keine Depression.

Ausbeute: 11,4 g (77 % d.Th.) farbloser Kristalle.

Analyse: $C_9H_{14}ClN$ (171,68)

Chloridbestimmung nach Mohr

6 84,7 mg Substanz: 39,3 ml 0,1 n $AgNO_3$

Ber.: Cl 20,65; gef.: Cl 20,35

Kohlensäurediäthylester:

Vom Filtrat des Hydrochlorids wurde der Äther abdestilliert und die verbleibende Flüssigkeit bei Atmosphärendruck über eine Vigreux-Kolonne destilliert.

Sdp. 760 116-118°C

$n_D^{22} = 1,3859$ (Literaturangabe: $n_D^{20} = 1,38523$ 70))

Ausbeute: 5,9 g (58 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit.

Analyse: $C_5H_{10}O_3$ (118,14)

3,049 mg Substanz: 5,629 mg CO_2 ; 2,344 mg H_2O

Ber.: C 50,84; H 8,53

Gef.: 50,38 8,60

Umsetzung von N,N,N-Benzyltrimethyl-carbäthoxy-
amidium-chlorid (XXVI) mit Anilin

Wie in den vorigen Versuchen beschrieben wurden bei -60° 15,6 g Benzyltrimethylamin (0,115 Mol) mit der äquimolaren Menge von 11,05 ml Chlorameisensäure-äthylester in Äther umgesetzt. Nach einer halben Stunde wurde das gebildete Addukt bei -20° langsam abgesaugt, zweimal mit Äther gewaschen und in 100 ml Äther suspendiert. Man ersetzte dann die Tauchfritte durch einen KPG-Rührer und ließ unter Rühren 10,75 g frisch destilliertes Anilin (0,115 Mol) in 10 ml Äther innerhalb von 10 Minuten zutropfen. Nach Entfernen des Kältebades wurde weitergerührt, bis Raumtemperatur erreicht war. Dann führte

70) J.W.BRÜHL, Liebigs Ann.Chem. 203, 24 (1880)

man wieder die Tauchfritte ein, wechselte die Vorlage und saugte die ätherische Lösung von dem weißen Rückstand ab, wusch diesen zweimal mit Äther und trocknete eine halbe Stunde an der Wasserstrahlpumpe.

Benzyltrimethylamin-hydrochlorid:

Schmp.: 175°C , Mischschmp. mit authentischem Hydrochlorid zeigt keine Depression.

Ausbeute: 16,5 g (83 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClN}$ (171,68)

Chloridbestimmung nach Mohr

399,0 mg Substanz: 22,6 ml 0,1 n AgNO_3

Ber.: Cl 20,65; gef.: 20,1

N-Phenylurethan:

Vom Filtrat des Hydrochlorids wurde der Äther abdestilliert und die verbleibende Flüssigkeit am Wasserstrahlvakuum destilliert. Bei 14 Torr und 138° gingen 11,7 g eines wasserhellen Destillates über, das durch Abkühlen und Reiben mit einem Glasstab kristallin wurde. Aus 30-prozentigem Äthanol umkristallisiert, erhielt man lange, farblose Nadeln.

Schmp.: 52°C (Literaturangabe: 51° 71))

Ausbeute: 11,7 g (61 % d.Th.)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (165,20)

3,502 mg Substanz: 8,455 mg CO_2 ; 2,123 mg H_2O

3,627 mg Substanz: 0,283 ml N_2 , 734,5 Torr

$26,1^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 65,44; H 6,71; N 8,48

Gef.: 65,88 6,78 8,61

Umsetzung von p-Methoxybenzyl-dimethyl-amin (XXVIII)
mit Chlorameisensäure-äthylester

In der Spezialschliffapparatur wurde unter trockenem Stickstoff bei -70° unter Rühren zu 15,2 g p-Methoxybenzyl-dimethyl-amin (XXVIII), das frisch destilliert war, in 80 ml Äther die äquivalente Menge von 8,8 ml trockenem Chlorameisensäure-äthylester in 10 ml Äther innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Es bildete sich ein weißer Niederschlag in großer Menge, der bei -40° langsam abgesaugt wurde. Eine noch ätherfeuchte Probe wurde für ein IR-Spektrum entnommen (Abb.8). Da es bei dieser Temperatur jedoch nicht möglich war, die Fällung vom Äther ganz trocken zu saugen, ließ ich das Gefäß sich langsam auf 0° erwärmen, wobei die Menge des Niederschlages merklich abnahm.

N,N,N-p-Methoxybenzyl-dimethyl-carbäthoxyamidium-
chlorid (XXIX):

Der bei 0° hinterbliebene Rest der Fällung wurde dreimal mit je 20 ml Äther gewaschen und eine halbe Stunde am Wasserstrahlvakuum bei dieser Temperatur getrocknet.

Farblose, feinkristalline, sehr hygroskopische Substanz, die auch unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei Raumtemperatur rasch zerfällt.

Analyse: $C_{13}H_{20}ClNO_3$ (273,77) Sofort ausgeführt:

Chloridtitration nach Mohr durch Einwaage
in Wasser

111,6 mg Substanz: 4,20 ml 0,1 n $AgNO_3$

Ber.: Cl 12,95; gef.: Cl 13,35

Nach drei Stunden hatte sich die Substanz fast völlig verflüssigt. Nach Zugabe von Äther wurde abgesaugt. Die

vereinigten ätherischen Filtrate wurden eingeeengt und die hinterbleibende Flüssigkeit am Wasserstrahlvakuum über eine Vigreux-Kolonne fraktioniert:

1. Fraktion: Sdp.₁₁ 38,5-39°C

N,N-Dimethylurethan:

$$n_D^{20} = 1,4149$$

Ausbeute: 7,4 g (69 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom charakteristischen Urethangeruch.

2. Fraktion: Sdp.₁₁ 109,5-110°C

p-Methoxybenzylchlorid (XXX):

$$n_D^{20} = 1,5476 \quad (\text{Literaturangabe: } n_D^{20} = 1,553 \text{ }^{72})$$

Ausbeute: 9,2 g (64 % d.Th.) einer farblosen, nach Anis riechenden Flüssigkeit.

Analyse: C₈H₉ClO (156,62)

Gravimetrische Chloridbestimmung mit alkoholischer Silbernitratlösung.

191,5 mg Substanz: 175,2 mg AgCl

Ber.: Cl 22,64; gef.: Cl 22,63

p-Methylsulfonylbenzylchlorid (XXXI)

In einem 250 ml Weithals-Erlenmeyerkolben wurden 5 g p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII) in Eisessig schwach erwärmt und mit 20 ml 30-prozentiger Wasserstoffperoxidlösung portionsweise versetzt. Nachdem die Reaktion unter Aufschäumen und Wärmeentwicklung in Gang gekommen war, ließ man sie noch 20 Minuten auf dem siedenden Wasserbad abklingen. Nach Abkühlen verdünnte man mit Wasser und erhielt einen schneeweißen, kristallinen Niederschlag, der aus 50-prozentigem Äthanol umkristallisiert wurde.

72) R.QUELET, C.R.hebt.Séances Acad.Sci. 198, 102 (1934)

Schmp.: 79-80°C (Literaturangabe: 80°C 73)
Ausbeute: 5,1 g (86 % d.Th.) farbloser Kristalle

N-p-Methylsulfonylbenzyl-piperidin (XXXII)

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler und Calciumchloridrohr wurden 7,5 g p-Methylsulfonylbenzylchlorid (XXXI) mit 6,3 g trockenem Piperidin in 100 ml trockenem Benzol eine halbe Stunde am Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen wurde vom Niederschlag abgesaugt, zweimal mit Benzol nachgewaschen und das Filtrat dreimal mit je 50 ml 6n Salzsäure ausgeschüttelt. Beim Alkalisieren mit Natronlauge fiel ein weißer, kristalliner Niederschlag aus, der aus 40-prozentigem Äthanol umkristallisiert und am Wasserstrahlvakuum über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur getrocknet wurde.

Schmp.: 99-100°C

Ausbeute: 8,5 g (93 % d.Th.) farbloser Kristalle, die sich am Tageslicht bald gelblich färbten.

Analyse: $C_{13}H_{19}NO_2S$ (253,37)

3,896 mg Substanz: 8,810 mg CO_2 ; 2,611 mg H_2O

3,758 mg Substanz: 0,193 ml N_2 , 730,5 Torr,
29,8°C

15,61 mg Substanz: 6,15 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$ -Lösung.

Ber.: C 61,63; H 7,56; N 5,53; S 12,66

Gef.: 61,72 7,50 5,56 12,63

p-Methylsulfonylbenzyl-dimethyl-amin (XXXIII)

Ein Glasautoklav von 500 ml Inhalt wurde bei -10°C mit 100 ml trockenem Benzol, 8 g p-Methylsulfonylbenzylchlorid (XXXI) und 4,0 g trockenem Dimethylamin beschickt

und 8 Stunden bei 60° aufbewahrt. Nach Abkühlen wurde vom Niederschlag abgesaugt, zweimal mit Benzol nachgewaschen und das Filtrat dreimal mit je 50 ml 6n Salzsäure ausgeschüttelt. Nach Alkalisieren mit Natronlauge wurde dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, über Kaliumkarbonat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der hinterbleibende weiße, kristalline Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert und am Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur über Phosphor-pentoxid getrocknet.

Schmp.: 61,5-62,5°C

Ausbeute: 7,3 g (88 % d.Th.) farbloser Kristalle, die sich am Tageslicht bald gelb färbten.

Analyse: $C_{10}H_{15}NO_2S$ (213,30)

4,523 mg Substanz: 9,296 mg CO_2 ; 2,816 mg H_2O

4,450 mg Substanz: 0,255 ml N_2 , 740,5 Torr,
27,7°C

11,74 mg Substanz: 5,40 ml 0,02n $Ba(ClO_4)_2$ -Lösg.

Ber.: C 56,31; H 7,09; N 6,57; S 15,03

Gef.: 56,09 6,97 6,34 14,75

Umsetzung von N-p-Methylsulfonylbenzyl-
piperidin (XXXII) mit Chlorameisensäure-äthylester

In der Spezialschliffapparatur wurden unter trockenem Stickstoff bei Raumtemperatur 1,6 g N-p-Methylsulfonylbenzyl-piperidin (XXXII) in 90 ml Äther gelöst, mit 15 ml Chlorameisensäure-äthylester versetzt und unter Rühren sofort auf -50° abgekühlt. Das Reaktionsgemisch beließ man über Nacht unter Rühren im Kältebad, das sich dabei allmählich auf 0° aufwärmte. Der gebildete weiße Niederschlag wurde dann abgesaugt, dreimal mit je 30 ml Äther gewaschen und eine Stunde bei 0° am Wasserstrahlvakuum getrocknet.

N-p-Methylsulfonylbenzyl,N-carbäthoxy-piperidinium-
chlorid (XXXIV):

Weißes, feinkristallines, hygroskopisches Pulver.
Von einer Probe wurde ein IR-Spektrum in Paraffinsus-
pension aufgenommen das eine Carbonylbande bei 1810 cm^{-1}
zeigte (Abb.9).

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{S}$ (361,90) Sofort ausgeführt:

Chloridbestimmung nach Mohr durch Einwaage in
Wasser, Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl.

141,8 mg Substanz: 3,89 ml 0,1 n AgNO_3

289,0 mg Substanz: 3,18 ml 0,1 n HCl für
2/5 der Einwaage

Ber.: Cl 9,80; N 3,87

Gef.: 9,74 3,85

Pyrolyse des N-p-Methylsulfonylbenzyl,N-carbäthoxy-
piperidinium-chlorids (XXXIV)

Die Substanz wurde rasch in eine gut getrocknete
und von trockenem Stickstoff durchströmte Pyrolyse-
Apparatur⁴⁶⁾ überführt und in dieser über Nacht bei
Raumtemperatur stehen gelassen. Das Produkt sah danach
unverändert aus und war dem äußeren Anschein nach noch
nicht zersetzt. Es wurde daher am Wasserstrahlvakuum 2 Std.
auf 100° erwärmt. In dem kälteren Teil der Apparatur
hatten sich dann einige Tropfen einer Flüssigkeit vom
typischen Urethangeruch gesammelt.

N-Carbäthoxy-piperidin (XXXV):

$n_D^{21} = 1,4711$ (Literaturangabe: $n_D^{25} = 1,4605$ ⁷⁴⁾)

Ein IR-Spektrum erwies die Identität der Substanz; es
zeigte eine scharfe Carbonylbande bei 1690 cm^{-1} . (Abb.10)

74) F.W.BOLLINGER, F.N.HAYES u. S.SIEGEL,
J.Amer.chem.Soc. 75, 1729 (1953)

p-Methylsulfonylbenzylchlorid (XXXI):

Der feste, weiße Rückstand im Kolben wurde aus Äthanol-Wasser umkristallisiert und ergab farblose Kristalle. Schmp.: $79-80^{\circ}\text{C}$.⁷³⁾; ein Mischschmelzpunkt mit authentischer Substanz zeigte keine Depression.

Umsetzung von N-Äthyl-piperidin mit
Chlorameisensäure-äthylester

In der Spezialschliffapparatur wurde unter trockenem Stickstoff bei -80° zu 4,78 g frisch über Natrium destilliertem N-Äthylpiperidin in 80 ml Äther unter Rühren die äquivalente Menge von 4,05 ml frisch destilliertem Chlorameisensäure-äthylester in 20 ml Äther innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Der gebildete farblose Niederschlag wurde sofort abgesaugt und von einer entnommenen Probe in Paraffinsuspension ein IR-Spektrum aufgenommen (Abb. 11). Nach Entfernen des Kältebades wurde zweimal mit je 25 ml Äther gewaschen und bei Raumtemperatur eine halbe Stunde am Wasserstrahlvakuum getrocknet.

N-Äthyl, N-carbäthoxy-piperidinium-chlorid (XXXVI):

Weiße, feinkristalline, sehr hygroskopische Substanz.

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ (221,74) Sofort durchgeführt:

Chloridbestimmung nach Mohr durch Einwaage in Wasser.

558,0 mg Substanz: 20,45 ml 0,1 n AgNO_3

Ber.: Cl 16,0; gef.: Cl 13,0 (wahrscheinlich durch Lösungsmittelgehalt bedingt.)

Nach erneutem, dreistündigem Trocknen bei Raumtemperatur an der Ölpumpe wurde wieder Chlorid titriert; der jetzt gefundene Wert lag bedeutend zu hoch:

93,0 mg Substanz: 5,30 ml 0,1 n AgNO_3

gef.: Cl 20,2 !

N,N,N-Benzyltrimethyl-carbäthoxyamidium-
hexachloroantimonat (XXXVII)

Zur Gewinnung kleiner, genau bemessener Mengen von reinem Antimonpentachlorid wurde die Substanz am Wasserstrahlvakuum in Vorlagen destilliert, die auf den Kopf gestellte, gewogene Ampullen enthielten. Durch langsamen Eintritt der Luft in die Apparatur füllten sich dann die Ampullen, die, zugeschmolzen, also ein definiertes Quantum reinen Antimonpentachlorids enthielten.

In der Spezialschliffapparatur wurde unter trockenem Stickstoff bei -80° unter einer Lösung von 2,04 ml frisch destilliertem Chlorameisensäure-äthylester in 100 ml Äther eine Ampulle mit 6,37 g Antimonpentachlorid zerstossen. Unter Rühren ließ man 3,16 ml trockenes Benzyltrimethylamin in 10 ml Äther innerhalb von 20 Minuten zutropfen. Nach Entfernen des Kältebades wurde noch 20 Minuten weitergerührt und dann abgesaugt, zweimal mit je 30 ml Äther gewaschen und bei Raumtemperatur zwei Stunden an der Ölpumpe bei 0,1 Torr getrocknet.

Ausbeute: quantitativ (das Filtrat hinterließ nach Abdestillieren des Äthers keinen Rückstand). Hellbeigefarbenes, feinkristallines, nicht hygroskopisches Pulver.

Analyse: $C_{12}H_{18}Cl_6NO_2Sb$ (542,79)

Zur Chloridbestimmung wurde die Substanz in 50 ml 10-prozentiger Weinsäurelösung zwei Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, dann mit konz. Salpetersäure stark angesäuert und Chlorid nach Volhard titriert. Die Antimonbestimmung wurde jodometrisch nach Mineralisierung durch Magnesiumperoxid nach E. Rupp und A. Pogendorf⁷⁵⁾ durchgeführt.

75) Dtsch. Apotheker-Ztg. 48, 246 (1933)

191,0 mg Substanz: 20,95 ml 0,1 n AgNO_3
418,5 mg Substanz: 15,1 ml 0,1 n $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$
5,908 mg Substanz: 5,687 mg CO_2 ; 1,725 mg H_2O
4,540 mg Substanz: 0,104 ml N_2 , 738 Torr,
26,5°C

Ber.: C 26,55; H 3,34; N 2,58; Cl 39,15; Sb 22,42
Gef.: 26,27 3,27 2,54 38,89 21,95

Von einer Probe wurde ein IR-Spektrum in Paraffinsuspension aufgenommen, das eine Carbonylbande bei 1820 cm^{-1} zeigte. (Abb. 12)

N-Äthyl,N-carbäthoxy-piperidinium-
hexachloroantimonat (XXXVIII)

In der Spezialschliffapparatur wurde unter trockenem Stickstoff bei -80° unter einer Lösung von 1,66 ml Chlorameisensäure-äthylester in 80 ml Äther eine Ampulle mit 5,18 g Antimonpentachlorid zerstoßen. Unter Rühren ließ man 2,38 ml Äthylpiperidin, das frisch über Natrium destilliert war, in 10 ml Äther innerhalb von 20 Minuten zutropfen. Nach Entfernen des Kältebades wurde noch 20 Minuten weitergerührt und dann abgesaugt, zweimal mit je 25 ml Äther gewaschen und bei Raumtemperatur zwei Stunden an der Ölpumpe bei 0,1 Torr getrocknet.

Von einer Probe wurde ein IR-Spektrum in Paraffinsuspension aufgenommen, das eine Carbonylbande bei 1820 cm^{-1} zeigte (Abb.13).

Ausbeute: quantitativ (das Filtrat hinterließ nach Abdestillieren des Äthers keinen Rückstand).
Hellbeigefarbenes, feinkristallines, nicht
hygroskopisches Pulver.

Analyse: $C_{10}H_{20}Cl_6NO_2Sb$ (520,78)

3,099 mg Substanz: 0,073 ml N_2 , 721,5 Torr,
28,2°C

118,4 mg Substanz: 13,7 ml 0,1 n $AgNO_3$

348,9 mg Substanz: 13,65 ml 0,1 n $Na_2S_2O_3$

Ber.: N 2,76; Cl 40,85; Sb 23,38

Gef.: 2,53 41,09 23,82

Umsetzung von Benzyl-dimethyl-amin
mit Benzoylchlorid in Äther

In die gut getrocknete Spezialapparatur, die von trockenem Stickstoff durchströmt wurde, destillierte man 60 ml Äther, pipettierte 5,0 ml Benzyl-dimethylamin ein, kühlte die Lösung auf -50° ab und ließ unter Rühren 5,0 ml Benzoylchlorid in 10 ml trockenem Äther langsam zutropfen. Benzyl-dimethylamin und Benzoylchlorid waren frisch destilliert und trocken. Nach sechsständigem Rühren im Kältebad war nur eine geringe Menge eines farblosen Niederschlages entstanden, die abgesaugt, mit trockenem Äther gewaschen und bei $0^{\circ}C$ eine halbe Stunde am Wasserstrahlvakuum getrocknet wurde. Ein IR-Spektrum in Paraffinsuspension zeigte keine Carbonylbande.

Benzyl-dimethylamin-hydrochlorid:

Schmp.: $175^{\circ}C$ ⁴⁹⁾, Mischschmp. ohne Depression

Das ätherische Filtrat A wurde nach vierwöchigem Aufbewahren unter Luftabschluß bei Raumtemperatur mit ca. 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase, die sauer reagierte, wurde mit Natronlauge alkalisiert, ausgeäthert, die ätherische Lösung über Kaliumcarbonat

getrocknet und trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt, mit trockenem Äther nachgewaschen und ätherfeucht im Vakuumexsikkator getrocknet.

Benzyl dimethylamin-hydrochlorid:

Schmp.: 175°C , Mischschmp. ohne Depression.

Ausbeute: 2 g (35 % d.Th.) farbloser Kristalle

Darauf wurde die ätherische Lösung A unter Kühlen mit 50 ml 5-prozentiger Natronlauge geschüttelt, die wäßrige Phase mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Beim Eindunsten des Äthers fielen weiße Nadeln in geringer Menge an, die abgenutscht und getrocknet, bei 120° schmolzen.

Benzoessäure: Mischschmp. ohne Depression.

A wurde nun über Calciumchlorid getrocknet und der Äther abdestilliert. Es hinterblieb ein fester, weißer Rückstand, der nach Waschen mit wenig eiskaltem Äthanol und Trocknen bei 41° schmolz.

Benzoessäureanhydrid: Mischschmp. ohne Depression.

Ausbeute: 4,5 g (92 % d.Th., berechnet auf Benzoylchlorid).

Benzoessäureanhydrid

In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflußkühler wurden 7 g Benzoylchlorid (0,05 Mol) mit 2 g Benzyl-dimethyl-amin in 60 ml Äther mit 1 g Natriumhydroxid (0,025 Mol) in 60 ml Wasser eine Stunde heftig gerührt. Die wäßrige Phase reagierte dann sauer, die Base war also völlig verbraucht. Die Ätherphase wurde über Calciumchlorid getrocknet und eingedampft.

Schmp.: 42°C

Ausbeute: 5,1 g (95 % d.Th.) farbloser Kristalle

Spaltung von Benzyl-dimethyl-amin
mit Benzoylchlorid in Acetonitril

In einem 250 ml Zweihalskolben mit Gaseinleitungsrohr bis auf den Kolbenboden und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr, der von trockenem Stickstoff durchströmt und mehrfach abgeflammt wurde, erhitzte man 15 ml Benzyl-dimethylamin (0,1 Mol) mit 5,8 ml Benzoylchlorid (0,05 Mol) in ca. 70 ml Acetonitril 24 Stunden am Rückfluß unter Hindurchleiten von trockenem Stickstoff. Die Ausgangsprodukte waren alle frisch destilliert, das Amin über Natrium, das Acetonitril über Phosphor-pentoxid. Nach Abkühlen ließ man durch das Gaseinleitungsrohr trockenen Äther langsam zufließen. Nach anfänglicher Trübung schieden sich bald nadelförmige, farblose Kristalle in großer Menge ab. Als die Fällung vollständig erschien, wurde, wieder unter Stickstoff, auf -40° abgekühlt und nach einer Stunde mit einer Tauchfritte abgesaugt, zweimal mit je 50 ml trockenem Äther gewaschen und am Wasserstrahlvakuum bei Normaltemperatur eine Stunde getrocknet.

Dibenzyl-dimethyl-ammonium-chlorid (XL):

Schmp.: 192°C (Literaturangabe: $93-95^{\circ}$ ⁵¹⁾; $85-90^{\circ}$ ⁵²⁾; $94-95^{\circ}$ ⁵³⁾)

Ausbeute: nahezu quantitativ. Farblose, hygroskopische Nadeln

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}$ (261,80)

4,058 mg Substanz: 10,801 mg CO_2 ; 2,696 mg H_2O

6,122 mg Substanz: 0,287 ml N_2 , 751,5 Torr,
 $26,8^{\circ}\text{C}$

191,0 mg Substanz: 7,28 ml 0,1 n AgNO_3 (Mohr)

Ber.: C 73,41; H 7,70; N 5,35; Cl 13,54

Gef.: 72,63 7,44 5,28 13,60

Das Filtrat wurde am Umlaufverdampfer von Äther und Acetonitril befreit und am Wasserstrahlvakuum destilliert, wobei ein Thermostat 40° warmes Kühlwasser lieferte.

Dimethylbenzamid:

Sdp.₁₅ 135°C

Schmp.: 41°C (Literaturangabe: 41-42° 76)

Mischschmp. ohne Depression.

Ausbeute: 6,5 g (87 % d.Th.) farbloser Kristalle.

Analyse: C₉H₁₁NO (149,20)

3,411 mg Substanz: 0,285 ml N₂, 738 Torr, 27,8°C

Ber.: N 9,38; gef.: N 9,21

Dibenzyl-dimethyl-ammonium-chlorid (XL)

In gleicher Apparatur und unter gleichen Bedingungen wurden 7,5 ml Benzyl dimethylamin und 5,75 ml Benzylchlorid (je 0,05 Mol) in 60 ml Acetonitril zwei Stunden am Rückfluß erhitzt. (Die Ausgangsprodukte waren frisch destilliert und trocken.) Die Ätherfällung lieferte, wie oben beschrieben, das quartäre Salz in Form farbloser Nadeln in nahezu quantitativer Ausbeute.

Analyse: C₁₆H₂₀ClN (261,80)

6,800 mg Substanz: 0,315 ml N₂, 751,5 Torr, 26,9°C

2,886 mg Substanz: 7,727 mg CO₂; 1,930 mg H₂O

168,4 mg Substanz: 6,54 ml 0,1 n AgNO₃ (Mohr)

Ber.: C 73,41; H 7,70; N 5,35; Cl 13,54

Gef.: 73,06 7,48 5,21 13,60

76) F.HALLMANN, Ber.dtsch.chem.Ges. 9, 846 (1876)

Spaltung von p-Methoxybenzyl-dimethyl-amin (XXVIII) mit Benzoylchlorid in Acetonitril

In der oben beschriebenen Versuchsanordnung und unter trockenem Stickstoff wurden 16,5 g p-Methoxybenzyl-dimethyl-amin (XXVIII) (0,1 Mol) mit 5,8 ml Benzoylchlorid (0,05 Mol) in ca. 50 ml Acetonitril etwa 18 Stunden am Rückfluß erwärmt. Alle Komponenten waren frisch destilliert, Acetonitril über Phosphor-pentoxid. Nach Erkalten ließ man langsam trockenen Äther zulaufen. Die sich anfangs bildende Trübung ergab nach einigen Stunden einen farblosen, feinkristallinen Niederschlag, der bei -50° mit einer Tauchfritte langsam abgesaugt, zweimal mit je 50 ml trockenem Äther gewaschen und eine Stunde am Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur getrocknet wurde.

Di-p-Methoxybenzyl-dimethyl-ammonium-chlorid (XLI):

Schmp.: 128°C

Ausbeute: 8,8 g (55 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle.

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$ (321,86)

Chloridbestimmung nach Mohr:

198,0 mg Substanz: 6,20 ml 0,1 n AgNO_3

4,952 mg Substanz: 0,193 ml N_2 , 735,5 Torr,
 $26,8^{\circ}\text{C}$

Ber.: Cl 11,02; N 4,35

Gef.: 11,10 4,29

N,N-Dimethyl-benzamid:

Das Filtrat wurde am Umlaufverdampfer von Äther und Acetonitril befreit und mit trockenem Äther übergossen. Dabei fiel nochmals eine größere Menge des oben beschriebenen quartären Salzes aus, von dem die ätherische

Lösung dekantiert wurde. Der Äther wurde abgezogen und der flüssige Rückstand an der Ölpumpe destilliert.

Sdp._{0,05} 65°C

Ausbeute: 5,3 g (71 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, die am anderen Tag durchkristallisiert war.

Schmp.: 44°C 76), Mischschmp. ohne Depression.

Spaltung von N-p-Methylmercaptobenzyl-morpholin (XXI) mit Benzoylchlorid in Acetonitril

In der oben beschriebenen Versuchsanordnung und unter trockenem Stickstoff wurden 11,2 g N-p-Methylmercaptobenzyl-morpholin (XXI) (0,05 Mol) mit 2,9 ml Benzoylchlorid (0,025 Mol) in ca. 30 ml Acetonitril etwa 15 Stunden am Rückfluß erwärmt. Alle Komponenten waren frisch destilliert, Acetonitril über Phosphor-pentoxid. Nach Erkalten ließ man langsam trockenen Äther zulaufen. Die sich anfangs bildende Trübung ergab nach einigen Stunden einen farblosen, feinkristallinen Niederschlag, der bei -50° mit einer Tauchfritte langsam abgesaugt, zweimal mit je 50 ml trockenem Äther gewaschen und eine Stunde am Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur getrocknet wurde.

N,N-Di-p-methylmercaptobenzyl-morpholinium-chlorid (XLII):

Schmp.: 123°C

Ausbeute: 6,4 g (65 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle.

Analyse: C₂₀H₂₆ClNOS₂ (396,03)

Bestimmung von Chlorid nach Mohr durch Einwaage in Wasser

182,2 mg Substanz: 4,60 ml 0,1 n AgNO₃

Ber.: Cl 8,95; gef.: Cl 8,96

N-Benzoyl-morpholin:

Das Filtrat wurde am Umlaufverdampfer von Äther und Acetonitril befreit und mit trockenem Äther übergossen. Dabei fiel nochmals eine größere Menge des oben beschriebenen quartären Salzes aus, von dem nach einiger Zeit die ätherische Lösung dekantiert wurde. Der Äther wurde abgezogen und der flüssige Rückstand an der Ölpumpe destilliert.

Sdp._{0,05} 98-115°C

Ausbeute: 3,6 g (75 % d.Th.) einer farblosen, viskosen Flüssigkeit, die rasch durchkristallisierte.

Schmp.: 76°C nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser.
(Literaturangabe: 74-75°⁷⁷⁾)

Spaltung von N-p-Methylmercaptobenzyl-piperidin (XX) mit Benzoylchlorid in Methylenchlorid

In der oben beschriebenen Versuchsanordnung und unter trockenem Stickstoff wurden 5,5 g N-p-Methylmercaptobenzyl-piperidin (XX) mit 3,5 g Benzoylchlorid (je 0,025 Mol) in ca. 50 ml Methylenchlorid einen Tag lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Alle Komponenten waren frisch destilliert, Methylenchlorid über Phosphorpentoxid. Nach Abziehen des Lösungsmittels destillierte man den flüssigen Rückstand an der Ölpumpe über eine kleine Vigreuxkolonne. Dabei gelang aber keine Trennung in reine Substanzen; die unter Schlierenbildung übergehenden Destillate zeigten vielmehr, daß schwer zu trennende Gemische vorlagen. Es wurden dennoch drei Fraktionen aufgefangen:

1. Fraktion bis Sdp._{0,01} 75°C

2. Fraktion bis Sdp._{0,01} 83°C

3. Fraktion bis Sdp._{0,01} 85°C

Die erste Fraktion wurde in trockenen Äther gegossen, wobei alsbald ein farbloser Niederschlag ausfiel, der anschließend kristallin wurde. Er wurde unter trockenem Stickstoff abgesaugt, mit trockenem Äther gewaschen und eine halbe Stunde am Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

N,N-Di-p-methylmercaptobenzyl-piperidinium-chlorid (XLIII):

Analyse: $C_{21}H_{28}ClNS_2$ (394,05)

Chloridbestimmung nach Mohr durch Einwaage
in Wasser:

55,2 mg Substanz: 1,40 ml 0,1 n $AgNO_3$

3,341 mg Substanz: 0,107 ml N_2 , 741,5 Torr,
27,7°C

Ber.: Cl 9,00; N 3,56

Gef.: 8,99 3,55

Die zweite und dritte Fraktion, ebenso in trockenen Äther gegossen und unter Stickstoff über Nacht stehen gelassen, ergaben aber ein gelbliches, nicht so gut kristallisiertes Produkt. Die gesammelten ätherischen Filtrate wurden vom Äther befreit und an der Ölpumpe erneut über eine Vigreux-Kolonne fraktioniert: Nach einem Vorlauf, der vornehmlich Benzoylchlorid enthielt, wurde nun eine einheitliche Fraktion erhalten:

N-Benzoyl-piperidin:

Sdp. 0,05 100°C

Ausbeute: 2,0 g (42 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, die am anderen Tag durchkristallisiert war.

Schmp.: 48°C nach Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser.
(Literaturangabe: 48° 78)

Analyse: $C_{12}H_{15}NO$ (189,26)

5,082 mg Substanz: 0,333 ml N_2 , 735,5 Torr,
27,0°C

Ber.: N 7,40; gef.: N 7,21

Spaltung von N-p-Methoxybenzyl-piperidin (XLIV)
mit Chlorameisensäure-äthylester in Acetonitril

In der oben beschriebenen Versuchsanordnung und unter trockenem Stickstoff wurden 20,5 g N-p-Methoxybenzyl-piperidin (XLIV) (0,1 Mol) mit 4,8 ml Chlorameisensäure-äthylester (0,05 Mol) in ca. 40 ml Acetonitril über Nacht am Rückfluß erhitzt. Alle Komponenten waren frisch destilliert, Acetonitril über Phosphorpentoxid. Nach Erkalten ließ man langsam trockenen Äther zulaufen. Die sich anfangs bildende Trübung ergab nach einigen Stunden einen farblosen, feinkristallinen Niederschlag, der bei -50° mit einer Tauchfritte langsam abgesaugt, zweimal mit je 50 ml trockenem Äther gewaschen und eine Stunde am Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur getrocknet wurde.

N,N-Di-p-methoxybenzyl-piperidinium-chlorid (XLV):

Schmp.: 173°C

Ausbeute: 11,1 g (61 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle

Analyse: $C_{21}H_{28}ClNO_2$ (361,92)

Chloridbestimmung nach Mohr:

120,3 mg Substanz: 3,28 ml 0,1 n $AgNO_3$

Ber.: Cl 9,80; gef.: Cl 9,67

N-Carbäthoxy-piperidin (XXXV)

Das Filtrat wurde am Umlaufverdampfer von Äther und Acetonitril befreit und mit trockenem Äther übergossen.

Dabei fiel nochmals eine größere Menge des oben beschriebenen quartären Salzes aus, von dem die ätherische Lösung dekantiert wurde. Der Äther wurde abgezogen und der flüssige Rückstand am Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp. ₁₂ 95°C

$$n_D^{24} = 1,4597 \text{ (74)}$$

Ausbeute: 6,8 g (87 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom typischen Urethangeruch.

Spaltung von N-p-Methoxybenzyl-piperidin (XLIV)
mit Acetylchlorid in Äther

In der Spezialschliffapparatur⁶⁶⁾ wurde unter trockenem Stickstoff bei -70° zu einer Lösung von 9 ml frisch destilliertem N-p-Methoxybenzyl-piperidin (XLIV) in 80 ml Äther unter Rühren 3,15 ml frisch destilliertes Acetylchlorid (je 0,044 Mol) in 10 ml Äther innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Man ließ noch zwei Stunden langsam rühren und saugte dann bei -10° ab, wusch zweimal mit je 25 ml Äther und trocknete die entstandene weiße Fällung eine Viertelstunde am Wasserstrahlvakuum. Von einer Probe wurde ein IR-Spektrum in Paraffinsuspension aufgenommen, das jedoch keine Carbonylbande zeigte.

N-p-Methoxybenzyl-piperidin-hydrochlorid:

Der farblose Niederschlag wurde am folgenden Tag nochmals mit Äther gewaschen und eine Stunde am Wasserstrahlvakuum getrocknet:

Schmp.: 183-184°C (Literaturangabe: 183-184°^{36c)})

Analyse: C₁₃H₂₀ClNO (241,77)

131,0 mg Substanz: 5,37 ml 0,1 n AgNO₃

Ber.: Cl 14,67; gef.: Cl 14,54

Vom Filtrat wurde der Äther abgezogen und der Rückstand mit 1,5 g Thioharnstoff in 5 ml Wasser und 3,5 ml Alkohol 15 Minuten am Rückfluß erwärmt⁵⁵⁾. Da nach Abkühlen kein kristalliner Niederschlag entstand, wurde das Lösungsmittel am Umlaufverdampfer entfernt. Nach zwei Tagen war das Gemisch weitgehend durchkristallisiert. Durch Zugabe kleiner Mengen von Methylenchlorid wurde die Kristallisation noch stark gefördert. Nach Abfiltrieren wurde zweimal aus Äthanol-Wasser umkristallisiert.

p-Methoxybenzyl-isothiuronium-chlorid (XLVI):

Schmp.: 165-166,5°C

Ein Mischschmelzpunkt mit authentischem Material, das nach gleicher Vorschrift aus p-Methoxybenzylchlorid dargestellt wurde, zeigte 166°C.

N-Acetyl-piperidin:

Vom Filtrat wurde das Methylenchlorid abgesaugt und der flüssige Rückstand am Wasserstrahlvakuum destilliert.

Sdp.₁₂ 98-100°C

$n_D^{21} = 1,4820$

Analyse: $C_7H_{13}NO$ (127,19)

4,713 mg Substanz: 0,440 ml N_2 , 740,5 Torr,
26,4°C

Ber.: N 11,01; gef.: N 10,37

p-Methylmercaptobenzyl-methyl-äther (I)

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wurden bei 0°C zu einer Lösung von 2,3 g Natrium (0,1 Mol) in 100 ml Methanol 17,2 g p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII) (0,1 Mol) gegeben und eine Stunde am Rückfluß

erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 100 ml Wasser versetzt, in Äther aufgenommen, über Calciumchlorid getrocknet, der Äther abdestilliert und der gelbliche, ölige Rückstand am Wasserstrahlvakuum destilliert.

Sdp.₁₈ 132°C $n_D^{20} = 1,5673$

Ausbeute: 14,7 g (88 % d.Th.) einer farblosen nach Anis riechenden Flüssigkeit.

Analyse: $C_9H_{12}OS$ (168,26)

5,301 mg Substanz: 12,454 mg CO_2 ; 3,384 mg H_2O

6,70 mg Substanz: 3,95 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$

Ber.: C 64,25; H 7,35; S 19,06

Gef.: 64,11 7,14 18,90

p-Methylmercaptobenzyl-methyl-sulfid (XLVII)

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wurden bei -20°C zu einer Lösung von 2,3 g Natrium (0,1 Mol) in 100 ml Methanol und 5 g Methylmercaptan 17,2 g p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII) (0,1 Mol) gegeben und eine halbe Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung wie im vorigen Versuch wurde an der Ölpumpe destilliert.

Sdp._{0,4} 112°C

$n_D^{20} = 1,6170$

Ausbeute: 14,9 g (81 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit von unangenehmem Geruch.

Analyse: $C_9H_{12}S_2$ (184,32)

3,338 mg Substanz: 7,220 mg CO_2 ; 1,953 mg H_2O

13,10 mg Substanz: 14,05 ml 0,02 n $Ba(ClO_4)_2$

Ber.: C 58,65; H 6,71; S 34,79

Gef.: 59,03 6,55 34,38

Spaltung von p-Methylmercaptobenzyl-
methyl-äther (L) mit Acetylchlorid

Ein gut getrocknetes Bombenrohr wurde mit 8,4 g frisch destilliertem p-Methylmercaptobenzyl-methyl-äther (L) (0,05 Mol) und 3,9 g frisch destilliertem Acetylchlorid (0,05 Mol) beschickt und 8 Tage bei 80° aufbewahrt.

Die Flüssigkeit hatte sich dann leicht bräunlich gefärbt und roch schwach nach Acetylchlorid. Sie wurde daher kurz mit 5 ml eisgekühlter 50-prozentiger Kaliumkarbonatlösung durchgerührt, abzentrifugiert und über eine kleine Vigreux-Kolonne zunächst bei Atmosphärendruck, dann am Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

1. Fraktion: Sdp.₇₆₀ 53-54°C

Essigsäuremethylester

$n_D^{20} = 1,3607$ (Literaturangabe: $n_D^{20} = 1,36143$ 79)

2. Fraktion: Sdp.₁₂ 136-137°C

p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII)

$n_D^{20} = 1,6047$ 45)

Ausbeute: 5,85 g (68 % d.Th.) einer farblosen, anis-ähnlich riechenden Flüssigkeit.

Analyse: C_8H_9ClS (172,68)

Gravimetrische Chloridbestimmung mit
alkoholischer Silbernitratlösung.

235,4 mg Substanz: 192,6 mg AgCl

Ber.: Cl 20,53; gef.: Cl 20,40

79) H.J.MATHEWS, J.Amer.chem.Soc. 48, 571 (1928)

Spaltung von p-Methylmercaptobenzyl-
methyl-sulfid (XLVII) mit Acetylchlorid

Ein gut getrocknetes Bombenrohr wurde mit 9,2 g frisch destilliertem p-Methylmercaptobenzyl-methyl-sulfid (XLVII) (0,05 Mol) und 3,9 g frisch destilliertem Acetylchlorid (0,05 Mol) beschickt und 8 Tage bei 80° aufbewahrt.

Die Flüssigkeit hatte sich dann gelblich gefärbt und roch schwach nach Acetylchlorid. Sie wurde daher kurz mit etwas eisgekühlter 50-prozentiger Kaliumkarbonatlösung durchgerührt und abzentrifugiert, über einigen Körnchen Calciumchlorid getrocknet und über eine kleine Vigreux-Kolonne zunächst bei Atmosphärendruck, sodann am Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

1. Fraktion: Sdp.₇₆₀ 93° C

Essigsäure-thio-methylester

$$n_D^{20} = 1,4601^{63)}$$

Ausbeute: 1,6 g (35 % d.Th.) einer farblosen unangenehm riechenden Flüssigkeit.

2. Fraktion: Sdp.₁₂ 135-136° C

p-Methylmercaptobenzylchlorid (XIII)

$$n_D^{20} = 1,6071^{45)}$$

Ausbeute: 5,3 g (61 % d.Th.) einer farblosen anisähnlich riechenden Flüssigkeit.

Analyse: C₈H₉ClS (172,68)

Gravimetrische Chloridbestimmung mit
alkoholischer Silbernitratlösung.

289,5 mg Substanz: 236,2 mg AgCl

Ber.: Cl 20,53; gef.: Cl 20,14

Spaltung von p-Methoxybenzyl-methyl-
äther (IIL) mit Acetylchlorid

Ein gut getrocknetes Bombenrohr wurde mit 15,2 g p-Methoxybenzyl-methyl-äther (IIL) und 7,9 g Acetylchlorid (je 0,1 Mol) beschickt. Beide Substanzen waren frisch destilliert und trocken. Das Rohr wurde 24 Stunden auf 80° erwärmt. Dann war der Inhalt violett gefärbt und sehr viskos geworden. Nach Abkühlen in flüssiger Luft wurde das Rohr geöffnet. Unter Schäumen entwich beim Erwärmen auf Raumtemperatur Chlorwasserstoff. Ein Teil der Lösung wurde in Zentrifugengläsern in Eiswasser mit 50-prozentiger Kaliumkarbonatlösung kurz geschüttelt, abzentrifugiert und destilliert. Zwischen 50 und 60° wurden einige Tropfen eines wasserhellen Destillats gewonnen.

Essigsäuremethylester

$$n_D^{23} = 1,3600 \text{ } ^{79)}$$

Das p-Methoxybenzylchlorid (XXX) war größtenteils polymerisiert und wurde nicht weiter aufgearbeitet.

Spaltung von p-Methoxybenzyl-methyl-
sulfid (IL) mit Acetylchlorid

Ein gut getrocknetes Bombenrohr wurde mit 16,8 g frisch destilliertem p-Methoxybenzyl-methyl-sulfid (IL) und 7,9 g frisch destilliertem Acetylchlorid (je 0,1 Mol) beschickt und vier Tage bei 80° aufbewahrt. Der Inhalt wurde dann mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt, mit 10-prozentiger Natriumcarbonatlösung in Eiswasser kurz geschüttelt, über Calciumchlorid getrocknet und nach Vertreiben des Äthers am Umlaufverdampfer über eine

kleine Vigreux-Kolonne, zunächst bei Atmosphärendruck, dann am Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

1. Fraktion: Sdp.₇₆₀ 96°C

Essigsäure-thio-methylester

$n_D^{21} = 1,4602$ (63)

Ausbeute: 4,3 g (48 % d.Th.) einer farblosen, unangenehm riechenden Flüssigkeit.

2. Fraktion: Sdp.₁₄ 113°C

p-Methoxybenzylchlorid (XXX)

$n_D^{21} = 1,5486$ (72)

Ausbeute: 6,1 g (39 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit.

Reinheit: Prüfung auf Schwefel (Kalischmelze, Nitroprussidnatrium) schwach positiv, d.h. geringfügige Verunreinigung durch das Ausgangsprodukt (Sdp.₁₄ 135-136°C)

Analyse: C_8H_9ClO (156,62)

Gravimetrische Chloridbestimmung mit alkoholischer Silbernitratlösung.

193,2 mg Substanz: 167,3 mg AgCl

207,0 mg Substanz: 177,6 mg AgCl

Ber.: Cl 22,65; gef.: Cl 21,42 bzw. 21,22

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Horst Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg (Lahn). Für seine großzügige Unterstützung und stets wohlwollende Hilfe möchte ich Herrn Professor Böhme an dieser Stelle herzlich danken.

Lebenslauf

Am 1. Dezember 1936 wurde ich in Chemnitz als Sohn des Apothekers Kurt Lerche und seiner Ehefrau Käte, geb. Lummert, geboren. Von 1943 bis 1950 besuchte ich mit kriegsbedingten Unterbrechungen verschiedene Volksschulen und trat dann in die Goethe-Schule in Chemnitz, eine vierklassige Oberschule, ein. Nach der Flucht aus Mitteldeutschland Ende 1951 und dem vorübergehenden Besuch der Lessing-Schule in Braunschweig, einer Aufbauschule, besuchte ich von Pfingsten 1952 bis zum Frühjahr 1957 das Städt. naturwissenschaftliche Gymnasium zu Köln-Mülheim, das ich nach bestandener Reifeprüfung verließ.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Engel-Apotheke in Velbert bei Herrn Apotheker Dr. W. Kaufmann legte ich im Frühjahr 1959 an der Landesregierung in Düsseldorf die pharmazeutische Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1959 begann ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg. Nach bestandener pharmazeutischer Staatsprüfung im April 1962 verblieb ich als Doktorand von Herrn Professor Dr. H. Böhme am Institut für pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie. Die Bestallung als Apotheker erhielt ich 1963.

Im Juli 1965 heiratete ich die Apothekerin Helga Burk aus Grünberg.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Dimroth, Drawert, Eiden, Kreutzkamp, Kuhn, Mahr, Musso, Schmid, Severin, von Stosch, Walcher und Zinner.

